

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์

ในปัจจุบัน การดำเนินการเกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยารวมถึงผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะดำเนินการตามหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียน ซึ่งยังพบว่ามีข้อจำกัดและเป็นอุปสรรคในทางปฏิบัติเนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้พัฒนาขึ้นมาเป็นการเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีน ที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่น ๆ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เห็นความสำคัญในการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์เป็นการเฉพาะ จึงจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับประเทศไทย โดยใช้หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ฉบับองค์การอนามัยโลก (Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Vaccines) มาประยุกต์ใช้ในการกำหนดเงื่อนไข รายละเอียดตลอดจนการจัดประเภทคำขอฯ ตามความเสี่ยงพร้อมทั้งเอกสารหลักฐานและข้อมูลทางวิชาการที่ใช้ประกอบการพิจารณาที่เป็นไปตามสากล และเหมาะสมกับบริบทประเทศไทย

ดังนั้น เพื่อให้แนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ในประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๘ แห่งกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. ๒๕๕๕ และประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง กำหนดแบบคำขอและใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา ลงวันที่ ๑๔ พฤษภาคม ๒๕๕๖ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับนับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ผู้รับอนุญาตที่ประสงค์จะยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ให้ยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงฯ พร้อมด้วยเอกสารและหลักฐานที่สอดคล้องตามหลักเกณฑ์ท้ายประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๑๐ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑

วันชัย สัตยาวิมลพงศ์

เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์

บทนำ

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ ภายหลังได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับให้สามารถจัดจำหน่ายได้อย่างถูกต้องมักเกิดขึ้นบ่อยครั้ง ไม่ว่าจะเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นจะเกิดขึ้นกับกระบวนการผลิตหรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังอาจเกิดขึ้นได้จากวัตถุประสงค์ที่หลากหลาย อาทิ เพื่อคงไว้ซึ่งกระบวนการผลิตตามปกติของวัคซีน เพื่อเสริมปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการผลิต หรือเพื่อเพิ่มเติมข้อมูลล่าสุดของผลิตภัณฑ์ เช่น การเพิ่มข้อบ่งใช้ การเพิ่มเติมข้อควรระวังและคำเตือน การเปลี่ยนแปลงกระบวนการจัดการความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนนั้นอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน ตลอดจนการใช้ผลิตภัณฑ์วัคซีนอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิผล ดังนั้น การกำกับดูแลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับมนุษย์ ภายหลังการได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์แล้วเป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งที่ยืนยันว่าผลิตภัณฑ์วัคซีนที่มีการจัดจำหน่ายหลังจากมีการดำเนินการเปลี่ยนแปลงแล้วยังคงมีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างไปจากเดิม

ในปัจจุบันการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนและยาชีววัตถุอื่นๆ ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะใช้หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันตามอาเซียนเป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการ ซึ่งยังพบปัญหาและอุปสรรคในทางปฏิบัติเนื่องจากเป็นหลักเกณฑ์ที่ไม่ได้พัฒนาขึ้นมาเป็นการเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทวัคซีนที่มีความซับซ้อนและมีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาประเภทอื่นๆ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาจัดทำหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับประเทศไทยโดยใช้แนวทางตามองค์การอนามัยโลกมาประยุกต์ใช้ในการกำหนดเงื่อนไขรายละเอียดตลอดจนการจัดประเภทคำขอฯ ตามความเสี่ยงพร้อมทั้งเอกสารหลักฐานและข้อมูลทางวิชาการที่ใช้ประกอบการพิจารณาที่เป็นไปตามแนวทางสากล

การจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและขั้นตอนการปฏิบัติสำหรับรายละเอียดการจัดทำข้อมูลเพื่อยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ รวมทั้งเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาที่จะใช้ประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในกรณีต่าง ๆ เป็นการพิจารณาดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่ว่ากระทำที่เกิดขึ้นสามารถยืนยันได้ถึงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพที่อย่างน้อยมีระดับความสมมูลที่เทียบเท่ากัน หลักเกณฑ์นี้จึงได้มีการปรับปรุงให้ทันสมัยและเป็นปัจจุบันตามช่วงเวลาและความเหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์วัคซีน

กฎหมายที่เกี่ยวข้อง

ตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 มาตรา 82 กำหนดเรื่องการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา การยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ตลอดจนการอนุมัติทะเบียนตำรับยาและการอนุญาตให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการและเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวงว่าด้วยการขึ้นทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2555 ข้อ 8 ผู้รับอนุญาตผู้ใดประสงค์จะแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียน

ตำรับยา ให้ยื่นคำขอต่อพนักงานเจ้าหน้าที่พร้อมด้วยเอกสารหรือหลักฐานตามที่เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา กำหนด โดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ขอบเขต

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ใช้กับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ที่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา ดังกล่าวจะต้องกระทำโดยผู้รับอนุญาต ซึ่งใช้หลักเกณฑ์นี้เป็นแนวทางพื้นฐานในการดำเนินการและการตรวจสอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยมีเจ้าหน้าที่ผู้ประเมินภายในและผู้ประเมินภายนอกที่ได้รับการแต่งตั้งจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นผู้พิจารณาและให้ความเห็นต่อการดำเนินการของผู้รับอนุญาต

ข้อพิจารณาทั่วไป

สำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนในแต่ละรายการ ผู้รับอนุญาตควรพิจารณาว่าข้อมูลใดในทะเบียนตำรับยาที่จำเป็นต้องเพิ่มเติมหรือเปลี่ยนแปลงโดยอ้างอิงจากหลักเกณฑ์ฉบับนี้ ซึ่งก่อนดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ผู้รับอนุญาตควรประเมินผลกระทบของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นต่อผลิตภัณฑ์โดยพิสูจน์ผ่านการศึกษามีความเหมาะสม อาทิ การทดสอบด้วยวิธีวิเคราะห์ การศึกษาทางคลินิก หรือการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ ตลอดจนความบกพร่องของผลกระทบด้านลบที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์วัคซีนทั้งทางด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ก่อนที่จะมีการดำเนินการเปลี่ยนแปลงนั้น

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้วจะพิจารณาจัดประเภทตามการวิเคราะห์ระดับความเสี่ยง เมื่อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิต ควรคำนึงถึงการประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนด้วย เช่น ลักษณะผลิตภัณฑ์ ความปราศจากเชื้อ ความแรงของผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนได้ และเมื่อการแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่งผลกระทบต่อข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ทางคลินิกหรือข้อมูลผลิตภัณฑ์ การพิจารณาในประเด็นดังกล่าวจึงควรประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนร่วมด้วย

การพิจารณาประเมินผลกระทบจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือกระบวนการผลิตที่มีผลกระทบต่อปัจจัยด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน โดยทั่วไปสามารถทำได้โดยเปรียบเทียบกระบวนการผลิตและผลการวิเคราะห์จากกระบวนการควบคุมการผลิตและการทดสอบเพื่อการปล่อยผ่านของกระบวนการผลิตก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

ในขั้นต่าง ๆ ระหว่างผลิตภัณฑ์ก่อนและหลังมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ด้วยผลการทดสอบทั้งจากการทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและการตรวจสอบเพื่อปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ และพิจารณาว่าผลการตรวจสอบดังกล่าวมีความเปรียบเทียบกันได้ (comparability) หรือไม่ หรืออาจกล่าวในอีกทางหนึ่งได้ว่า แอนติเจน (antigen) สารมัธยันต์ (intermediates) หรือผลิตภัณฑ์วัคซีน (drug product/final product) ที่ผลิตขึ้นด้วยกระบวนการผลิตที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงควรแสดงความเปรียบเทียบกันได้ตามเกณฑ์การยอมรับของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่กำหนดไว้ อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องยื่นข้อมูลเพิ่มเติมนอกเหนือจากนี้ร่วมกับข้อมูลข้างต้น

นอกจากนี้ ผู้รับอนุญาตยังต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดหรือหลักเกณฑ์ที่เกี่ยวข้อง เช่น หลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice; GMP) หลักเกณฑ์และวิธีการทางห้องปฏิบัติการที่ดี (Good Laboratory Practice; GLP) หลักเกณฑ์และวิธีการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) ให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการภายใต้แนวทางที่เกี่ยวข้อง ประกอบกับการจัดเก็บผลบันทึกข้อมูลอย่างเหมาะสมในกรณีที่เกิดข้อผิดพลาดไม่จำเป็นต้องยื่นประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้ ต้องสามารถแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการตรวจสอบได้เมื่อมีการตรวจประเมิน เช่น การตรวจรับรองการติดตั้ง (installation qualification) เมื่อมีการเปลี่ยนอุปกรณ์ที่ใช้ในกระบวนการผลิต การตรวจรับรองการปฏิบัติงาน (operational qualification) และการตรวจรับรองสมรรถนะ (performance qualification)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาวัคซีนบางรายการ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ สำนักงานฯ สวสนสิทธิให้ผู้รับอนุญาตดำเนินการตามความเหมาะสมต่อไป

นิยามศัพท์*

ยาชีววัตถุ (Biological products) หมายความว่า สารก่อภูมิแพ้ วัคซีน ฮอร์โมน ไซโตไคน์ เอนไซม์ ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ เซรุ่ม อิมมูโนโกลบิน แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการวิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการดังต่อไปนี้

- (1) การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)
- (2) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))
- (3) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)
- (4) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)
- (5) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganism in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma)
- (6) กระบวนการอื่น ๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

ผู้รับอนุญาต หมายถึง ผู้ได้รับใบอนุญาตผลิต นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และในกรณีนิติบุคคลเป็นผู้ได้รับใบอนุญาตให้หมายความรวมถึงผู้จัดการหรือ ผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินการด้วย

ผู้ผลิต (Manufacturer) หมายความว่า ผู้รับอนุญาตผลิตยา ตาม พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

แอนติเจน (Antigen) หมายความว่า สารที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกัน แบบเฉพาะเจาะจง เช่น สารพิษ โปรตีนแปลกปลอม แบคทีเรีย เซลล์เนื้อเยื่อ

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant) หมายความว่า สารเคมีหรือสารชีวภาพที่ช่วยเพิ่มการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell culture) หมายความว่า ผลที่ได้จากการเจริญเติบโตของเซลล์ภายนอกร่างกายที่ถูกแยกออกมาจากสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์

รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (Commercial batch) หมายความว่า รุ่นการผลิตที่มีขนาดเท่ากับการผลิตเพื่อจำหน่าย

ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ (Bulk product) หมายความว่า ยาที่ผ่านกระบวนการผลิตทุกขั้นตอนอย่างสมบูรณ์แต่ยังไม่รวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต (Intermediate product) หมายความว่า วัตถุดิบที่ผ่านกระบวนการบางส่วนแล้วซึ่งจะต้องผ่านขั้นตอนการผลิตต่อไปอีกก่อนที่จะได้เป็นผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ

ผลิตภัณฑ์วัคซีน (Final product) หมายความว่า ยาที่ผ่านทุกขั้นตอนของการดำเนินการผลิตรวมถึงการบรรจุใส่ภาชนะสุดท้าย

ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification) หมายความว่า เอกสารที่แสดงรายละเอียดข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบ หรือวัสดุการบรรจุที่ใช้หรือได้ระหว่างการผลิตมีความถูกต้องตรงกับที่กำหนดไว้ข้อกำหนดนี้จะใช้เป็นเกณฑ์ในการประเมินคุณภาพ

การนำกลับมาใช้ใหม่ (Recovery) หมายความว่า การนำทั้งหมดหรือบางส่วนของรุ่นของผลิตภัณฑ์ก่อนหน้านี้ที่มีคุณภาพตามข้อกำหนดมาผสมรวมในรุ่นอื่นของผลิตภัณฑ์เดียวกันในขั้นตอนที่กำหนดของการผลิต

การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process validation) หมายความว่า การพิสูจน์และจัดทำเอกสารเพื่อยืนยันว่ากระบวนการที่ทำงานภายใต้พารามิเตอร์ที่กำหนดไว้สามารถผลิตยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถทำซ้ำได้ตามข้อกำหนดและคุณภาพที่กำหนดไว้

เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance Criteria) หมายความว่า ขีดจำกัดที่เป็นตัวเลข ช่วง หรือค่าการตรวจวัดอื่น ๆ ที่เหมาะสมเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการยอมรับผลการทดสอบ

การจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้แบ่งประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์วัคซีนทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิภาพ ออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major variation; MaV) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระดับ คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับที่ 1 (MaV-L1) และ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลักระดับที่ 2 (MaV-L2)
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor variation Prior approval; MiV-PA)

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญของผลิตภัณฑ์วัคซีน เช่น การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของผลิตภัณฑ์หรือกระบวนการผลิต การเพิ่มเติมข้อบ่งใช้ การเปลี่ยนแปลงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในฉลากและเอกสารกำกับยา ซึ่งมีผลกระทบอย่างสูงและมีความสำคัญทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีน

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง คือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระดับที่เล็กน้อยหรือไม่ มีผลกระทบเกิดขึ้น หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อมูลฉลากและเอกสารกำกับยาในส่วนของคุณสมบัติทั่วไปในการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ในระดับหลักและรอง ให้ผู้รับอนุญาตยื่นคำขอและเอกสารประกอบการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อพิจารณาก่อนจนกว่าจะได้รับอนุญาตให้มีการดำเนินการดังกล่าว จึงจะสามารถกระทำการเปลี่ยนแปลงได้ ทั้งนี้ เอกสารและข้อมูลเพิ่มเติมประกอบคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงประเภทนี้ต้องระบุถึงผลกระทบที่เกิดขึ้นกับตัวผลิตภัณฑ์ได้ รวมทั้งคำอธิบายวัตถุประสงค์ของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยเอกสารและข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติมที่จำเป็นอย่างน้อยต้องเป็นไปตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

ทั้งนี้ หลักเกณฑ์ฉบับนี้ได้รวบรวมรายการการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อคุณภาพผลิตภัณฑ์ทั้งระดับหลักและระดับรอง อย่างไรก็ตาม สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ขอสงวนสิทธิ์ในการเรียกขอเอกสารข้อมูลเพิ่มเติมตามความเหมาะสมเพื่อให้สามารถประเมินคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์วัคซีนได้อย่างเพียงพอ นอกจากนี้ผู้รับอนุญาตควรติดต่อกับสำนักยา ในกรณีที่การยื่นคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ไม่ได้จัดอยู่ในตารางที่กำหนดไว้

วิธีการดำเนินการ

ผู้รับอนุญาตอาจติดต่อกับสำนักยาเพื่อพิจารณาการจัดประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เหมาะสม ตลอดจนเอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณาและข้อมูลเพิ่มเติมที่ใช้สนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ในกรณีที่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่ได้อยู่ในหลักเกณฑ์ฉบับนี้

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลัก (Major Variation: MaV)

ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลง	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับหลักจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาอนุญาตจากสำนักยาก่อนที่จะมีการดำเนินการ
ขั้นตอนการดำเนินการ	สำนักยาจะพิจารณาอนุมัติคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาตามที่ผู้รับอนุญาตทำการยื่นเอกสารมาภายใต้เงื่อนไขการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์นี้

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรอง (Minor Variation: MiV)

ประเภทการแก้ไขเปลี่ยนแปลง	การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ระดับรองจำเป็นต้องได้รับการพิจารณาอนุญาตจากสำนักยาก่อนที่จะมีการดำเนินการ
ขั้นตอนการดำเนินการ	สำนักยาจะพิจารณาอนุมัติคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาตามที่ได้รับอนุญาตทำการยื่นเอกสารมาภายใต้เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์นี้

นิยามศัพท์ เป็นไปตาม

1. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2549 เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔
2. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๔

ภาคผนวก 2

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแอนติเจน

ข้อมูลทั่วไป			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อของแอนติเจน หมายเหตุ: โดยทั่วไป การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ นำมาใช้สำหรับวัคซีนใช้หัตถ์ใหญ่เท่านั้น	ไม่มี	1,2,3	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ชื่อ nomenclature ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและหลักฐานที่แสดงว่าชื่อแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้นเป็นที่ยอมรับ เช่น หลักฐานการยอมรับโดยองค์การอนามัยโลก 3. ข้อมูลสนับสนุนทางด้านคุณภาพ ประกอบด้วย ข้อมูลแหล่งที่มาของไวรัส Passage history จนกระทั่งได้ working seed ที่เป็นที่ยอมรับ ผลการทดสอบทางคุณภาพเพื่อปล่อยผ่านของ working virus seed รวมทั้งการตรวจยืนยันคุณลักษณะของไวรัส ข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงผลการศึกษา inactivation kinetics			

การผลิต			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตแอนติเจน:			
ก. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มสถานที่ผลิต antigen bulk หรือ intermediate of the antigen ใดๆ	ไม่มี	1-4, 6-8	MaV-L1
	1-4	2,4-8	MaV-L2
ข. การยกเลิกสถานที่ผลิตหรือผู้ผลิต antigen intermediate หรือ antigen bulk	5,6	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สถานที่/อาคารผลิตแห่งใหม่เป็นสถานที่ผลิตแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 2. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการผลิตและ/หรือการควบคุมคุณภาพ ที่พิจารณาแล้วว่าเป็นการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 2 หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง 3. สถานที่/อาคารผลิตแห่งใหม่ต้องมีการกำกับดูแลและการดำเนินการภายใต้ระบบรับรองคุณภาพ/การควบคุมคุณภาพ (QA/QC) เดียวกัน 4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่กระทบกับสถานะแวดล้อมในการผลิตที่ต้องมีข้อกำหนดเพิ่มเติม (Containment requirement) 5. ในกรณีการขอยกเลิกสถานที่ผลิต ต้องมีสถานที่ผลิต/ผู้ผลิตซึ่งเป็นผู้มีหน้าที่รับผิดชอบในการผลิตแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน อย่างน้อย 1 แห่ง 6. การขอยกเลิกสถานที่ผลิตไม่ควรจะเกิดขึ้นเนื่องจากความบกพร่องในการผลิตระดับร้ายแรง (เช่น การเบี่ยงเบนต่างๆ ที่เกิดขึ้นซ้ำ เหตุการณ์การผลิตที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานที่เกิดขึ้นซ้ำ ความล้มเหลวในการกำกับดูแลด้านสิ่งแวดล้อม เป็นต้น)			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) 2. ชื่อ ที่อยู่และหน้าที่ความรับผิดชอบของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของแอนติเจนของสถานที่ผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies) - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน 5. เอกสารแสดงเหตุผลในการจัดประเภทของการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต และ/หรือการควบคุมคุณภาพว่าเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลักระดับ 1 หรือการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง 6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของสถานที่			

ผลิตเดิมและสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตจากสถานที่ผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้

ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น

7. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของสถานที่ผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของแอนติเจนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
8. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอ แก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อ ประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไข เปลี่ยนแปลง
3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการหมักของแอนติเจน (antigen fermentation) การเพิ่มจำนวนไวรัสหรือการเพิ่มจำนวนเซลล์			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพของแอนติเจนหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การเพิ่มกระบวนการผลิตโดยใช้เทคโนโลยีถึงหมักชีวภาพสำหรับการใช้เพียงครั้งเดียว)	ไม่มี	1-7, 9, 11	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อคุณภาพของแอนติเจน หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การขยายอายุของเซลล์เพาะเลี้ยงในหลอดทดลองที่นอกเหนือไปจากพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว)	2,4	1-6, 8, 10	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงต่ำ (non-critical) ที่มีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อคุณภาพของแอนติเจนหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การเปลี่ยนแปลงกระบวนการเก็บเกี่ยว (harvesting) และ/หรือกระบวนการรวบรวม (pooling) ซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อการได้มาซึ่งแอนติเจน (recovery) สภาวะการเก็บรักษาของสารมัธยันตร์ (intermediate) ความไวในการตรวจพบ adventitious agents หรือขนาดรุ่นการผลิต; หรือการเพิ่มจำนวนของ fermentation train	1-6, 9-11	1-4	MiV-PA

(Duplication of a fermentation train)			
4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการทำให้แอนติเจนบริสุทธิ์ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงสูงต่อคุณภาพของแอนติเจนหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการกำจัดไวรัส (viral clearance) ของกระบวนการที่ใช้อยู่หรือข้อมูลสิ่งเจือปนของแอนติเจน	ไม่มี	1,2,5-7,9,11,12	MaV-L1
ข. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อคุณภาพของแอนติเจนหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เช่น การเปลี่ยนแปลงวิธีการแยกสารด้วยวิธีการทางเคมี เช่น เปลี่ยนจากวิธี ion-exchange HPLC เป็น reverse-phase HPLC	2,4	1,2,5-7,10,11	MaV-L2
ค. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่มีความเสี่ยงน้อยต่อคุณภาพของแอนติเจนหรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (เช่น การเพิ่มขั้นตอนการกรอง in-line ซึ่งเทียบเท่ากับขั้นตอนการกรองที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน)	1-5	1,2	MiV-PA
5. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิต (scale of the manufacturing process)			
ก. ในกระบวนการหมักแอนติเจน ขั้นตอนการเพิ่มจำนวนไวรัสหรือการเพิ่มจำนวนไวรัสภายในเซลล์	3-6,11-13	2,3,5-7,9,11	MaV-L2
ข. ในกระบวนการทำให้บริสุทธิ์	1,3,5,7	2,5-7,9,11	MaV-L2
6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจาก	ไม่มี	4,8,12,13	MaV-L2
	8	4,8	MiV-PA

สิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเช่น fetal calf serum, human serum albumin, trypsin			
7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของสารที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิต	ไม่มี	4,7,12,13	MaV-L2
	8	4,7	MiV-PA
8. การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการดำเนินการซ้ำ (reprocessing)	14	8,10,11,14	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลักการของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization procedures) ของแอนติเจน 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงไม่มีผลกระทบต่อข้อมูลการกำจัดไวรัส (viral clearance) หรือลักษณะทางเคมีของสารที่ทำให้ไวรัสอ่อนกำลัง (inactivating agent) 3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสิ่งเจือปนของแอนติเจน (impurity profile) เกินกว่าเกณฑ์การยอมรับของปริมาณสิ่งเจือปนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 5. การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่จำเป็นต้องเกิดจากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา 6. การเปลี่ยนแปลงต้องไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ 7. การเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตที่สัมพันธ์กันอย่างเป็นสัดส่วนกันระหว่างพารามิเตอร์การผลิตและวัตถุดิบตั้งต้น 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ สำหรับวัตถุดิบที่มีแหล่งกำเนิดจากสิ่งมีชีวิตที่เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา (ไม่รวมถึงวัตถุดิบที่ได้จากพลาสมาของมนุษย์) 9. กระบวนการ fermentation train ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเหมือนกับ fermentation train ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 10. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอายุของเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 11. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพ ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป 12. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของวัตถุดิบตั้งต้น (raw materials) (นั่นคือ การแก้ไขเปลี่ยนแปลงปริมาณการผลิตสัมพันธ์และเป็นสัดส่วนกัน) 13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงขนาดการผลิตที่ดำเนินการในถังหมักชีวภาพเครื่องเดียวกัน (นั่นคือ ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ถังหมักชีวภาพที่มีขนาดใหญ่ขึ้น) 14. ความจำเป็นของการทำกระบวนการ reprocessing ต้องไม่เป็นผลมาจากการเบี่ยงเบนไปจากกระบวนการที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว และต้องสามารถระบุสาเหตุหลักที่ทำให้เพิ่มขึ้นขั้นตอนการ reprocessing ได้ เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. คำอธิบายเหตุผลการจัดประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงว่าส่งผลกระทบต่อคุณภาพของแอนติเจนในระดับหลัก หรือระดับรอง 2. แผนภูมิ (รวมถึง การควบคุมคุณภาพและการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและคำอธิบายกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยย่อ)			

3. หากการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงทำให้มีการเพิ่มจำนวนครั้งของการแบ่งตัวของเซลล์หรือเพิ่มจำนวนครั้งของ การทำ sub cultivations ต้องทำการตรวจสอบและหาลักษณะเฉพาะของ cell ที่ใช้เมื่อสิ้นสุดการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ตัดต่อ พันธุกรรม (recombinant product) หรือตรวจสอบลักษณะเฉพาะของแอนติเจนสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้เกิดจาก การตัดต่อพันธุกรรม
4. สำหรับแอนติเจนที่ได้รับหรือเตรียมจากสารต่างๆ ที่มีแหล่งกำเนิดซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการติด bovine spongiform encephalopathy/ transmissible spongiform encephalopathy (BSE/TSE) (ตัวอย่างเช่น จาก สัตว์เคี้ยวเอื้อง ruminant origin) ต้องมีหนังสือรับรองที่แสดงว่าสารปราศจากความเสี่ยงของการติด BSE/TSE ที่อาจ เกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น ชื่อผู้ผลิต สายพันธุ์ และเนื้อเยื่อต่างๆ ที่ซึ่งสารนั้นเตรียมขึ้นมา ประเทศที่เป็นแหล่งที่มาของ สัตว์ และข้อมูลการใช้และการยอมรับของสารที่ใช้ที่มีแต่เดิม)
5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของ แอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม
 - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็น การศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)
 - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน
7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของ รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของขนาดรุ่นการผลิตที่ ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและขนาดรุ่นการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการ ผลิตที่เดิม มาใช้ในการเปรียบเทียบได้

ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือ ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
8. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่น การผลิตเพื่อจำหน่ายอย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตของแอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถ นำข้อมูลเดิมของแอนติเจนที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ โดยต้องมีข้อมูล ของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตาม ข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) อาจยอมรับการใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่นการผลิต ตามเหตุผลความจำเป็น
9. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่าง น้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการ ศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผล และความจำเป็น

ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงาน ให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนด มาตรฐาน

- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
10. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 1 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กกลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
11. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายรุ่นแรกที่เตรียมจากแอนติเจนที่ข้อแก้ไขเปลี่ยนแปลง
12. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการปนเปื้อนของ adventitious agent ที่อาจเกิดขึ้นได้ (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ส่งผลต่อการกำจัดไวรัส (viral clearance) และความเสี่ยงต่อการติด BSE/TSE)
13. ข้อมูลเปรียบเทียบที่แสดงว่าสารตั้งต้นวัตถุดิบ/สารต่างๆ ของแหล่งที่มาทั้งสองแห่ง ไม่แตกต่างกัน
14. ข้อมูลที่อธิบายสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดกระบวนการ reprocessing และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง เช่น การขยายระยะเวลาการเก็บรักษา และการศึกษาต่อ mechanical stress เพิ่มเติม เพื่อป้องกันการเกิดกระบวนการ reprocessing เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตแอนติเจน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง Cell banks: หมายเหตุ: โดยทั่วไป เซลล์สายพันธุ์ชนิดใหม่ที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับ master cell bank (MCB) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนหรือวัตถุดิบ pre-MCB จำเป็นต้องยื่นเพื่อขออนุมัติใหม่ หรือการขึ้นทะเบียนใหม่			
ก. การผลิต MCB ใหม่	1	1,2,5, 7-9	MaV-L2
ข. การผลิต working cell bank (WCB) ใหม่	ไม่มี	1,2	MaV-L2
	2-4	1,2	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา cell bank	7	10	MiV-PA
10. การแก้ไขเปลี่ยนแปลง seed lots: หมายเหตุ: โดยทั่วไป viral seed หรือ bacterial seed ชนิดใหม่ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ master seed lot (MSL) หรือ pre-MSL กำหนดให้ต้องยื่นขึ้นทะเบียนใหม่			
ก. การผลิต MSL ใหม่	1	1,5-9, 11	MaV-L1
ข. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่	2,3	5-9, 11	MaV-L2
	2-4	5-6	MiV-PA
ค. การผลิต working seed lot (WSL) ใหม่โดยการขยาย passage level ของ WSL เกินกว่าจำนวนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	5-7,11	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงสถานที่เก็บรักษา seed lot	7	10	MiV-PA
11. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ทำการทดสอบและเก็บรักษา cell bank และ seed lot	5, 7	10	MiV-PA
12. การเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสม (qualification protocol) ของ cell bank/seed lot	ไม่มี	3,4	MaV-L2
	6	4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. MCB ใหม่ผลิตจาก MCB ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันหรือ WCB หรือ MSL ใหม่ผลิตจาก MSL หรือ WSL ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. Cell bank/seed lot ใหม่ผลิตจาก MCB/MSL ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 3. Cell bank/seed lot ใหม่ อยู่ใน passage level ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 4. Cell bank/seed lot ใหม่ ถูกปล่อยผ่านตาม protocol ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน/ กระบวนการ หรือตามที่ได้อธิบายไว้ในทะเบียนตำรับเดิม			

5. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงหัวข้อการทดสอบ/เกณฑ์การยอมรับที่ใช้สำหรับการปล่อยผ่าน Cell bank/seed lot
6. แผนการตรวจสอบ ได้รับพิจารณาว่ามีความเข้มงวดเพิ่มขึ้น (นั่นคือ การเพิ่มหัวข้อการทดสอบใหม่ หรือการทำให้เกณฑ์การยอมรับเข้มงวดขึ้น)
7. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาสำหรับ cell bank/seed lot และสภาวะการขนส่งของ cell bank/seed lot ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. คุณสมบัติของ cell bank หรือ seed lot ตามแนวทางสากลต่างๆ ที่สำนักงานฯ พิจารณาแล้วว่าเป็นที่ยอมรับ
2. ข้อมูลคุณลักษณะและการตรวจสอบ MCB/WCB และเซลล์ต่างๆ จากการ end-of-production passage หรือ post-production passage
3. เอกสารหลักฐานของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสมของ cell bank/seed lot
4. แผนการตรวจสอบคุณสมบัติที่เหมาะสมของ cell bank/seed lot ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์และสิ่งเจือปนของแอนติเจนเดิมที่ได้รับอนุญาตและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม
 - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)
 - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลการควบคุมคุณภาพของ seed lot ใหม่
7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลร่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของร่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันในเชิงปริมาณอย่างน้อย 3 ร่นการผลิต (commercial scale batches) ของแอนติเจนที่เตรียมจาก cell bank/seed lot ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 ร่น ตามเหตุผลความจำเป็น
8. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 ร่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของร่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น

ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน

ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
9. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol)
10. หลักฐานที่แสดงว่าสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)
11. ข้อมูลด้านคุณภาพและการควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้นที่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลของไข่ฟักปราศจากเชื้อและข้อมูลของไก่ที่ผลิตไข่ฟัก) ที่ใช้ในการเตรียม WSL ใหม่ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
13. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชนิดเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการผลิตแอนติเจน เช่น			
ก. การเพิ่มเครื่องชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิมและมีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน	ไม่มี	1-6	MaV-L2
ข. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่เหมือนเดิมแต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่แตกต่างกัน	ไม่มี	1,3-6	MaV-L2
ค. การเพิ่มเครื่องมือชนิดใหม่ที่มีหลักการการทำงานที่แตกต่างไปจากเครื่องมือเดิม แต่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนเหมือนเดิม	ไม่มี	1-3, 5, 6	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงชนิดของเครื่องมือด้วยเครื่องมือที่มีความเท่าเทียมกัน (รวมถึง ตัวกรอง)	ไม่มี	1,5-7	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพระหว่างการผลิต 2. รายงานการศึกษาการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต 3. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) เชิงปริมาณจำนวน 1 รุ่นการผลิตของแอนติเจน ที่เตรียมจากเครื่องมือที่มีวัสดุบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับแอนติเจนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิต 2 รุ่นการผลิตถัดมาเมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณี que การศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน) 4. ข้อมูลของความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachable) และการหลุดลอก (extractables) ของวัสดุบรรจุภัณฑ์ 5. ข้อมูลของเครื่องมือชนิดใหม่ และข้อมูลเปรียบเทียบความเหมือนและความต่างในแง่ของหลักการการทำงานและคุณลักษณะเฉพาะของเครื่องมือที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 6. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการประเมินคุณสมบัติซ้ำของเครื่องมือ หรือการประเมินคุณสมบัติซ้ำภายหลังการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 7. เอกสารแสดงเหตุผลในแง่ของความเปรียบเทียบกันได้ของเครื่องมือ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
14. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของสารต่างๆ ซึ่งรวมถึง:			
ก. วัตถุดิบต่างๆ /สารมัธยันตร์: การขยายข้อกำหนดมาตรฐานในรายการวิธีวิเคราะห์สำหรับวัตถุดิบตั้งต้น/สารมัธยันตร์ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของแอนติเจน/หรือผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปอย่างมีนัยสำคัญ แต่ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลง cell banks หรือ seed lots	ไม่มี	1, 3-6, 8,11	MaV-L2
ข. วัตถุดิบต่างๆ /สารมัธยันตร์: การเพิ่มความเข้มงวดของข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับวัตถุดิบตั้งต้น/สารมัธยันตร์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	1-4	1, 3-7	MiV-PA
15. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตและเกณฑ์การยอมรับที่นำมาใช้ในระหว่างกระบวนการผลิตแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	3,5,8,9	2,6	MiV-PA
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	4,5,10,11	2-6,8,10	MiV-PA
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่สำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	4-6	2,6,9	MiV-PA
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	2-6,8,10,11	MaV-L2
	3-5	2,6,8,10,11	MiV-PA
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของ	ไม่มี	2,6,8,10	MaV-L2

แอนติเจนอย่างมีนัยสำคัญ			
ฉ. การเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตเนื่องจากปัญหาทางด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของแอนติเจน	ไม่มี	2-6,8,10	MaV-L2
16. การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต	3-5, 7, 8	12	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง - ข้อกำหนดมาตรฐานของวัตถุดิบต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน - คุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้นที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่แตกต่างหรือมีคุณภาพดีกว่า ในกรณีที่เกี่ยวข้อง - ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน - ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสิ่งเจือปน (impurity profile) ออกไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน - การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ - วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูง (ตัวอย่างเช่น ปริมาณตัวยาสำคัญ ปริมาณสิ่งปนเปื้อน ลักษณะเฉพาะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ) - วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น - การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้กระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน - วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย - วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบที่ใช้เทคนิคใหม่ซึ่งไม่เป็นมาตรฐาน (novel non-standard technique) หรือวิธีการทดสอบที่เป็นมาตรฐานซึ่งใช้แนวทางใหม่ (novel way) - วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบทางชีวภาพ/ภูมิคุ้มกันวิทยา/ภูมิคุ้มกันทางเคมี (Immunochemical) หรือวิธีทางเคมีฟิสิกส์ หรือวิธีการที่เตรียมจากสารต่างๆที่ได้จากสิ่งมีชีวิต (ซึ่งไม่รวมถึง วิธีการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่ปรากฏอยู่ในตำรับยามาตรฐาน)			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา - ข้อมูลบทวน แก้ไข การควบคุมคุณภาพของวัตถุดิบตั้งต้น (ตัวอย่างเช่น วัตถุดิบ วัตถุดิบตั้งต้น ตัวทำละลาย สารต่างๆ และตัวเร่งปฏิกิริยาต่างๆ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง - ข้อมูลการควบคุมคุณภาพที่ดำเนินการในขั้นตอนวิกฤตของกระบวนการผลิตแอนติเจนหรือสารมัธยันตร์ของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง - ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง			

4. สรุปลักษณะการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
6. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของข้อกำหนดมาตรฐาน/เกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในกรณีที่เกี่ยวข้อง
7. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อการจำหน่ายจำนวน 1 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) จากสถานที่ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ โดยต้องมีข้อมูลของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายจำนวน 2 รุ่นการผลิตถัดมา เมื่อสำนักงานฯ เรียกขอ หรือรายงานในกรณีที่เกิดการศึกษาไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน (พร้อมแนวทางการดำเนินงาน)
 ทั้งนี้สามารถใช้ข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง ตามเหตุผลความจำเป็น
8. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลของรุ่นการผลิต รวมถึงการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติและแอนติเจนขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตแอนติเจนเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้
 ทั้งนี้สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น ตามเหตุผลความจำเป็น
9. เอกสารแสดงเหตุผล/การประเมินความเสี่ยง ที่แสดงให้เห็นว่าการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง
10. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต
11. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว ของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาต แบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
12. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)

การควบคุมคุณภาพของแอนติเจน			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
17. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อการควบคุมคุณภาพ (QC) ของแอนติเจน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและความคงสภาพ) ซึ่งรวมถึง:			
ก. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ไม่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน	1-3	1,2	MiV-PA
ข. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพของการวิเคราะห์ที่ปรากฏอยู่ในตำรายาให้กับผู้รับอนุญาตรายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการขึ้นทะเบียน	1	1,2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. วิธีการทดสอบด้านการควบคุมคุณภาพที่ส่งต่อต้องไม่ใช่การวิเคราะห์ประสิทธิภาพ (potency assay) (ตัวอย่างเช่น วิธีการทดสอบที่ส่งต่อ อาจเป็นการวิเคราะห์ทางชีวภาพ เช่น การวิเคราะห์หาปริมาณเอ็นโดท็อกซิน (endotoxin assay) หรือการวิเคราะห์ความปราศจากเชื้อ (sterility assay)) 2. วิธีการทดสอบต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลง 3. การถ่ายทอดวิธีการทดสอบอยู่ภายในสถานที่ที่ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้แล้ว ซึ่งทำหน้าที่รับผิดชอบในการทดสอบอื่นๆ			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี (technology transfers qualification) 2. หลักฐานที่แสดงว่าบริษัท/สถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิต (GMP)			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
18. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านแอนติเจน:			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	ไม่มี	1,5,8	MaV-L2
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	1-3	1-3, 5	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	ไม่มี	1-5	MaV-L2
ง. การเปลี่ยนแปลงชนิด/สายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบ (ตัวอย่างเช่น ชนิด/สายพันธุ์ใหม่ สัตว์ที่มีอายุแตกต่างกัน แหล่งที่มา แหล่งใหม่ซึ่งไม่สามารถยืนยันลักษณะทางจีโนไทป์)	ไม่มี	6,7	MaV-L2
จ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบันเล็กน้อย	4-7	1,4,5	MiV-PA
ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากวิธีการวิเคราะห์ของผู้ผลิต (In-house) เป็นวิธีวิเคราะห์ที่เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรา	4,7	1-3	MiV-PA
ช. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1,5,8	MaV-L2
ซ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	1,8,9	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต (เช่น สิ่งเจือปนชนิดใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดปริมาณรวมของสิ่งเจือปน) 2. ต้องไม่เปลี่ยนแปลงเกณฑ์การยอมรับไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 3. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากการควบคุมปริมาณสารปนเปื้อนใหม่ 4. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 5. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลงและอยู่บนหลักการหรือเทคนิคการวิเคราะห์เดียวกัน (ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของคอลัมน์ แต่ต้องเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกันหรือวิธีการที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และตรวจไม่พบสารปนเปื้อนใหม่ 6. วิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 7. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบประสิทธิภาพ (potency testing) 8. เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณสารตกค้าง (residuals) อยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือเกณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้างประเภทที่ 3 หรือข้อกำหนด			

ต่างๆ ของตำรายา) 9. วิธีการวิเคราะห์ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง มีความเท่าเทียมกัน 5. เอกสารแสดงผลของการยกเลิกหัวข้อการทดสอบหรือเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น หัวข้อการทดสอบ เกณฑ์การยอมรับ หรือวิธีการวิเคราะห์) 6. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบให้ผลที่เทียบเท่ากับข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลอง/สายพันธุ์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 7. สำเนาหนังสือรับรองความเหมาะสมเพื่อการใช้ (Certificate of fitness for use) (ตัวอย่างเช่น หนังสือรับรองจากสัตวแพทย์) 8. หนังสือรับรองที่แสดงว่าการแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังคงรักษาความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการการผลิตดั้งเดิม

สารมาตรฐานหรือสารที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพสารตั้งต้น			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
19. การสอบเทียบสารมาตรฐานใหม่เทียบสารมาตรฐานสากลปฐมภูมิ (primary international standard)	ไม่มี	1,2	MaV-L2
20. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจากผู้ผลิต (In-house) (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานที่ปรากฏอยู่ในตำรายา	ไม่มี	1,2	MaV-L2
21. การสอบเทียบสารมาตรฐานรุ่นการผลิตใหม่เทียบกับสารมาตรฐานอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติ (รวมถึงคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิเทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับการอนุมัติ)	1	1,2	MiV-PA
22. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน	ไม่มี	3,4	MaV-L2
23. การขยายอายุของสารมาตรฐาน	2	5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงใหม่เป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. การขยายอายุเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐาน 2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นการสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือสารที่ใช้ในการควบคุมสารตั้งต้นที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น แหล่งที่มา คุณสมบัติเฉพาะ หนังสือรับรองการวิเคราะห์ และข้อมูลการเปรียบเทียบ) 3. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐาน 4. แผนการศึกษาการตรวจสอบคุณสมบัติของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐาน			

ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container closure system)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
24. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจนเพื่อการเก็บรักษาและการขนส่ง	ไม่มี	1,2,4,5	MaV-L2
	1	1,3,5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องเทียบเท่ากับระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้อนุมัติ ณ ปัจจุบัน เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตัวอย่างเช่น คำอธิบายลักษณะ ส่วนประกอบ วัสดุของบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสแอนติเจน และข้อกำหนดมาตรฐาน) 2. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นความเหมาะสม (suitability) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลการศึกษา extractable/leachable) 3. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ในส่วนคุณสมบัติของภาชนะบรรจุที่เกี่ยวข้อง (ตัวอย่างเช่น ผลการศึกษาการขนส่งหรือการศึกษาปฏิกิริยาต่างๆ และข้อมูลการศึกษา extractable/leachable) 4. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของแอนติเจนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของแอนติเจน และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 5. ตารางเปรียบเทียบข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
25. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การยกเลิกหัวข้อทดสอบ	1,2	1,2	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อทดสอบ	3	1-3	MiV-PA
ค. การแทนที่กระบวนการวิเคราะห์	6,7	1-3	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงกระบวนการวิเคราะห์ระดับเล็กน้อย	4-7	1-3	MiV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1,2	MaV-L2
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	8	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าหัวข้อทดสอบที่ขอยกเลิกนั้นไม่มีความจำเป็น เมื่อเปรียบเทียบกับหัวข้อการทดสอบที่ยังเหลืออยู่หรือการทดสอบไม่อยู่ในข้อกำหนดของตำรายาอีกต่อไป 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐาน ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติการทำงาน (functional properties) ของส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุ หรือส่งต่อการออกฤทธิ์ของแอนติเจนที่อาจเกิดขึ้นได้ 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ 4. เกณฑ์การยอมรับที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 5. วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจัดอยู่ในประเภทการวิเคราะห์เดียวกัน 6. ผลการศึกษาความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าวิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเทียบเท่ากับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 7. วิธีการวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนหรือวิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงยังอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน หรือขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงตามข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์ที่เป็นไปตามตำรับยาฉบับใหม่			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสกับแอนติเจน 3. คำอธิบายวิธีการวิเคราะห์ และข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้อง ในกรณีที่เกี่ยวข้อง			

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
26. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุ/ระยะเวลาพักเพื่อดำเนินการต่อ (hold-time) ของแอนติเจนหรือสำหรับ intermediate ของแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การขยายอายุของแอนติเจน	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1-5	1,2,5	MiV-PA
ข. การลดอายุของแอนติเจน	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	6	2-4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสโดยตรงกับแอนติเจนที่ส่งผลกระทบต่อแอนติเจน หรือมีผลต่อสภาวะการเก็บรักษาที่แนะนำของแอนติเจน 2. อายุของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน อย่างน้อย 24 เดือน 3. มีข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาว ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในบรรทัดฐานที่ได้รับอนุญาตครบถ้วน และเป็นข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่ได้มาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต 4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพได้มาจากแผนการศึกษาความคงสภาพที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 5. ต้องไม่พบการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่มีนัยสำคัญจากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ 6. การลดอายุยาต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ <i>หมายเหตุ: ควรรายงานปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพเพื่อการประเมินผล</i>			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ผลการศึกษาความคงสภาพ (ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ดำเนินการ แผนการศึกษาความคงสภาพและผลการศึกษาต่างๆ จากการศึกษาความคงสภาพ) 2. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม 3. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 4. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) หรือหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะ real time/real temperature ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต) สำหรับสารมัธยันตร์ (Intermediates) ต้องมีข้อมูลเพื่อแสดงว่าการขยายอายุของสารมัธยันตร์ไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของแอนติเจน และจะต้องรายงานผลการศึกษาความคงสภาพก่อนการศึกษาความคงสภาพเสร็จสิ้นให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
27. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพของแอนติเจนภายหลังการอนุมัติ ซึ่งรวมถึง:			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต่อแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพที่มีนัยสำคัญ หรือ หนังสือ รับ รอง ว่า จะ ทำการ ศึกษาความคঙ্গสภาพ เช่น การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ หรือ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิที่ใช้ในการเก็บรักษา	ไม่มี	1-6	MaV-L2
	1	1,2, 4-6	MiV-PA
ข. การเพิ่มจุดเวลาที่ทำ การทดสอบ ในแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพ ภายหลังการอนุมัติ	ไม่มี	4,6	MiV-PA
ค. การเพิ่มหัวข้อทดสอบในแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพภายหลังการอนุมัติ	2	1,2, 4,6	MiV-PA
ง. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำ การทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพภายหลังการอนุมัติ ที่เกินกว่าอายุของแอนติเจนที่เคย ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	4,6	MiV-PA
จ. การยกเลิกจุดเวลาที่ทำ การทดสอบออกจากแผนการศึกษาความคঙ্গสภาพภายหลังการอนุมัติ ที่อยู่ภายในอายุของแอนติเจนที่เคยได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	3	4,6	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สำหรับการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบ วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 2. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากปัญหาความคঙ্গสภาพหรือเพื่อการตรวจหาสารปนเปื้อนชนิดใหม่ 3. อายุของแอนติเจนที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน ต้องมีอายุอย่างน้อย 24 เดือน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. สรุปรูปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สภาวะการเก็บรักษาแอนติเจนและ/หรืออายุแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม			

4. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ
5. ผลการศึกษาความคงสภาพเพื่อสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ หรือหนังสือรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ (ตัวอย่างเช่น ข้อมูลที่แสดงความน่าเชื่อถือของการทดสอบทางเลือก) ในกรณีที่เกี่ยวข้อง
6. เอกสารแสดงเหตุผลสำหรับการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
28. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของแอนติเจน ซึ่งรวมถึง:			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาของแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น การขยายหรือการเพิ่มความเข้มข้นของอุณหภูมิที่ใช้เก็บรักษา)	ไม่มี	1-4	MaV-L2
	1,2	1-3	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพ ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ 2. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา โดยการลดอุณหภูมิภายในช่วงอุณหภูมิที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. สภาวะการเก็บรักษาและอายุของแอนติเจนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 3. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษา/ข้อความคำเตือนที่ระบุบนฉลากและเอกสารกำกับยา 4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพ (นั่นคือ ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะ real time/real temperature ที่ครอบคลุมระยะเวลาตามที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาจากรุ่นการผลิตของแอนติเจนเพื่อการจำหน่ายอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต)			

ภาคผนวก 3

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีน

ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป หมายเหตุ: การเปลี่ยนแปลงรูปแบบทางเภสัชกรรมของยา (dosage form) และ/หรือลักษณะของบรรจุภัณฑ์ยา (presentation) ในบางกรณีอาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยผู้รับอนุญาตสามารถติดต่อสำนักงานฯ เพื่อขอรับคำปรึกษาและคำแนะนำเพิ่มเติมได้			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
29. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งรวมถึง			
ก. การเพิ่มรูปแบบทางเภสัชกรรมของยาหรือการเปลี่ยนแปลงสูตรตำรับยา (เช่น เปลี่ยนรูปแบบยาจาก lyophilized powder เป็น liquid/ เปลี่ยนปริมาณของตัวยาไม่สำคัญหรือตัวทำละลายใหม่สำหรับ lyophilized product) <i>หมายเหตุ: การเปลี่ยนสูตรตำรับจะไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงแอนติเจน หรือ สารเสริมฤทธิ์ โดยการเปลี่ยนแปลงแอนติเจนหรือสารเสริมฤทธิ์อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยผู้รับอนุญาตสามารถติดต่อสำนักงานฯเพื่อขอคำแนะนำเพิ่มเติมได้</i>	ไม่มี	1-10	MaV-L1
ข. การเปลี่ยนแปลงปริมาณการบรรจุ (โดยความเข้มข้นไม่เปลี่ยนแปลง)	ไม่มี	1, 5, 7, 10	MaV-L1
	1, 2	1, 5, 7	MaV-L2
	1-3	5, 7	MaV-L2
ค. การเพิ่มรูปแบบและลักษณะของบรรจุภัณฑ์ (presentation) (เช่น การเพิ่มภาชนะบรรจุแบบ pre-filled syringe โดยมีวัคซีนในรูปแบบของเหลวบรรจุอยู่ในภาชนะ เพิ่มจากภาชนะบรรจุที่เป็นขวด vial ซึ่งได้รับอนุญาตแล้ว	ไม่มี	1, 5, 7-10	MaV-L1
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่จัดเป็นกระบวนการสำคัญในกระบวนการผลิตที่เหมาะสมกับปริมาณบรรจุใหม่ 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาที่แนะนำ 3. การลดปริมาณบรรจุโดยคงไว้ซึ่งค่ากำหนดต่ำสุดของ extractable volume			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะที่แสดงถึงโครงสร้าง (conformation) และความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา			

ตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของแอนติเจนที่เปรียบเทียบกันได้ระหว่างรูปแบบทางเภสัชกรรมและ/หรือสูตรตำรับใหม่

3. รายละเอียดและส่วนประกอบของรูปแบบทางเภสัชกรรมหากมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณหรือส่วนประกอบของตำรับยา
4. แสดงรายละเอียดเกี่ยวกับส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (ตามความเหมาะสม) (เช่น การเลือกใช้ตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ข้อมูลความเข้ากันได้ของแอนติเจนและตัวยาไม่สำคัญ (excipients) สารที่ถูกชะออกมา (Leachate) หรือข้อมูลความเข้ากันได้กับระบบปิดของภาชนะบรรจุชนิดใหม่
5. ข้อมูลสูตรยาต่อรุ่นการผลิต (batch formula) กระบวนการผลิตและกระบวนการควบคุม การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมียันตร์ และรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation)
6. การควบคุมคุณภาพของตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ถ้ามีตัวยาไม่สำคัญใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (เช่น ข้อกำหนดเฉพาะ)
7. ข้อมูลเกี่ยวกับข้อกำหนดเฉพาะ การวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีวิเคราะห์แบบใหม่) การตรวจสอบความถูกต้องของขั้นตอนการวิเคราะห์ (ถ้าใช้วิธีการวิเคราะห์แบบใหม่) การวิเคราะห์รุ่นการผลิต (batch analysis) (เอกสารแสดงผลการตรวจวิเคราะห์ (COA) จำนวน 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ต่อเนื่องกัน) สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ อาจยอมรับวิธี Bracketing ได้ หากสามารถอธิบายตามหลักวิทยาศาสตร์ได้
8. ข้อมูลเกี่ยวกับระบบปิดของภาชนะบรรจุ รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับ (Leachable/Extractable) หากมีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เช่น การบรรยายลักษณะ สารที่นำมาใช้เป็นองค์ประกอบ และข้อกำหนดเฉพาะโดยสรุป
9. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงโดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะเวลาพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
10. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกหรือคำอธิบายเหตุผลของการไม่ต้องใช้ข้อมูลดังกล่าวเพื่อสนับสนุนการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

ลักษณะยาและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) หมายเหตุ: - การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชนิด (type) หรือโครงสร้าง (structure) ของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมีหรือสารชีวภาพ (biological adjuvant) หรือองค์ประกอบของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารชีวภาพ อาจเข้าข่ายต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา - สำหรับคำแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อมูลสนับสนุนที่จำเป็นสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมีและสารชีวภาพ สามารถศึกษาคำแนะนำสำหรับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ของผลิตภัณฑ์ยา เช่น การเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิต อุปกรณ์ กระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ อายุของยาและอื่นๆ ตามความเหมาะสม			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
30. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารเคมี/สารสังเคราะห์ซึ่งได้รับการอนุญาตแล้ว			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier)	ไม่มี	4, 5, 10, 11	MaV-L2
	1-3	5	MiV-PA
ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต	ไม่มี	3-5, 10, 11	MaV-L2
ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์)	ไม่มี	7-11	MaV-L2
	1,3	7-9	MiV-PA
31. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นสารชีวภาพ			
ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier)	ไม่มี	1-7, 10-13	MaV-L1
ข. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต	ไม่มี	1-7, 10-12	MaV-L1
	4	1-7, 10-12	MaV-L2
ค. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (รวมถึงการทดสอบและ/หรือขั้นตอนการวิเคราะห์)	ไม่มี	6-10	MaV-L2
	1, 3	7-8	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ข้อกำหนดเฉพาะของสารเสริมฤทธิ์ต้องเท่ากับหรือเข้มงวดกว่าข้อกำหนดเฉพาะที่ได้รับอนุญาตแล้ว (เกณฑ์ยอมรับเข้มงวดขึ้น) 2. ใช้ aluminium salt เป็นสารเสริมฤทธิ์ 3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะประกอบด้วยการเพิ่มการทดสอบใหม่หรือการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในขั้นตอนการวิเคราะห์ 4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและ/หรือผู้จัดจำหน่ายของสารเสริมฤทธิ์			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงจากการปนเปื้อน adventitious agents (เช่น การศึกษาการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสในระหว่างการผลิต (viral clearance studies) หรือ ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อ BSE/TSE เป็นต้น) 2. ข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพและการควบคุมวัตถุดิบ (เช่น raw materials/starting materials) ที่ใช้ในการผลิตสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. แผนภูมิแสดงขั้นตอนรวมถึงคำอธิบายโดยสังเขปของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรวมถึงข้อมูลการ			

ควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง

4. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (เช่น ในกรณีการผลิตสารเสริมฤทธิ์) ยกเว้นว่ามีเหตุผลเป็นอย่างอื่น
5. รายละเอียดของคุณสมบัติทั่วไปรวมถึงความคงสภาพ คุณลักษณะเฉพาะและข้อมูลคุณลักษณะเฉพาะของสารเสริมฤทธิ์ ตามความเหมาะสม
6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวภาพ ความบริสุทธิ์ และสิ่งเจือปนของสารเสริมฤทธิ์ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ตามที่เหมาะสม
 - ในบางครั้ง อาจจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เป็นการศึกษาเชื่อมต่อ (bridging studies)
 - หากข้อมูลด้านคุณภาพไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความเปรียบเทียบกันได้ ให้ใช้ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ดำเนินการในมนุษย์ และ/หรือการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ และวัตถุประสงค์ของการใช้วัคซีน
7. ข้อกำหนดเฉพาะฉบับปรับปรุงของสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงและขั้นตอนการวิเคราะห์ที่แก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว (ถ้ามีข้อมูล)
8. สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกัน อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์ก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตที่มีสารเสริมฤทธิ์ก่อนการแก้ไขเปลี่ยนแปลงมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้
10. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปที่มีสารเสริมฤทธิ์เดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
12. ข้อมูลสนับสนุนจากผลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และผลการศึกษาทางคลินิก (ถ้ามีข้อมูล)
13. หลักฐานสนับสนุนสถานที่ผลิตเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP)

รายละเอียดและส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (diluent) หมายเหตุ: - การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลายที่มีสารเสริมฤทธิ์และ/หรือแอนติเจนจะพิจารณาเช่นเดียวกันกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป(ไม่มีตัวทำละลาย)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
32. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย ได้แก่			
ก. กระบวนการผลิต	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1, 3	1-4	MiV-PA
ข. การแทนที่หรือการเพิ่มแหล่งที่มา (source) ของตัวทำละลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
	1-3	1-3	MiV-PA
ค. สถานที่ใช้ผลิตตัวทำละลาย แต่บริษัทเดียวกัน	1, 2	1, 3, 5	MiV-PA
ง. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ตัวทำละลาย	1, 2, 4	1, 3, 5	MiV-PA
จ. การเพิ่มชนิดของตัวทำละลายในสายการบรรจุ (filling line) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว	1, 2	1, 3, 5	MiV-PA
ฉ. การยกเลิกตัวทำละลาย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ตัวทำละลายที่เป็นน้ำกลั่นปราศจากเชื้อหรือน้ำเกลือใช้สำหรับผสมยาฉีด (รวมถึง buffered salt solutions) 2. หลังการละลายผงยา (After reconstitution) จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา 3. ตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีจำหน่ายในประเทศไทยและกำกับดูแลโดยสำนักงานฯ 4. การเพิ่มสายการบรรจุ (filling line) ของตัวทำละลายนั้น สถานที่บรรจุต้องได้รับการอนุญาตก่อน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. แผนภูมิแสดงขั้นตอนของกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรวมถึงการอธิบายรายละเอียดของกระบวนการโดยสังเขป 2. ข้อกำหนดเฉพาะของตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ตัวทำละลายที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของตัวทำละลายเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ 4. ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหลังการละลายด้วยตัวทำละลายชนิดใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตตัวทำละลายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP			

การผลิต (Manufacture)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
33. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตและสถานที่ผลิตของผลิตภัณฑ์ยา			
ก. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา (รวมถึงสถานที่สำหรับผสมสูตรตำรับ/การบรรจุ และบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสยา)	ไม่มี	1-7	MaV-L1
	1-5	1-3, 5-8	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลงแทนที่หรือเพิ่มสถานที่บรรจุชนิดไม่สัมผัสยา (secondary packing) การปิดฉลากยา การเก็บรักษา หรือการกระจายสินค้า	2,3	1-3	MiV-PA
ค. ยกเลิกสถานที่ผลิตผลิตภัณฑ์ยา	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สถานที่ที่ขอแก้ไขต้องเป็นสถานที่ที่ได้รับอนุมัติสำหรับการผสมสูตรจริง/การบรรจุ (สำหรับผู้รับอนุญาตเดิม) 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบสูตรตำรับ กระบวนการผลิต และข้อกำหนดเฉพาะของผลิตภัณฑ์ยา 3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุและสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยา 4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต 5. ผลิตภัณฑ์ใหม่ที่นำเข้ามาดำเนินการต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันหรือกลุ่มการรักษาเหมือนกันกับผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติให้ดำเนินการในสถานที่ดังกล่าวและใช้กระบวนการและเครื่องมือในการบรรจุเดียวกัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ชื่อ ที่อยู่ และหน้าที่ความรับผิดชอบของสถานที่ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตและวิธีทดสอบ 2. หนังสือรับรองสถานที่ผลิตยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 3. หนังสือจากผู้รับอนุญาตรับรองว่ารายละเอียดหรือขั้นตอนกระบวนการผลิตไม่มีการเปลี่ยนแปลง (นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงสถานที่) หรือคำอธิบายรายละเอียดของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. ตารางเปรียบเทียบกระบวนการผลิตหากมีกระบวนการผลิตที่แตกต่างจากเดิม โดยแสดงการควบคุมคุณภาพขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต รวมถึงข้อมูลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการขนส่งระหว่างสถานที่ผลิตในขั้นตอนต่างๆ ในกรณีที่เกี่ยวข้อง 6. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำแนกต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ผลิตภัณฑ์ยาของสถานที่เดิมและสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์ยาจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 7. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำแนก (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature			

อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของสถานที่เดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น

- ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์ยาแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์ยา และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
- ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากกระบวนการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็ก และ/หรือข้อมูลจากกระบวนการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น

8. เหตุผลเพื่อสนับสนุนการพิจารณาความเท่าเทียมกันระหว่างสถานที่ที่รับผิดชอบผลิตสูตรตำรับ/การบรรจุก่อนและหลังการแก้ไขเปลี่ยนแปลง

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
34. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต			
ก. การเพิ่มขนาดการผลิต (Scale-up) ในขั้นตอนการผลิต (formulation)/ การบรรจุ	1-4	1-6	MaV-L2
ข. การเปลี่ยนแปลง (แทนที่) หรือเพิ่มอุปกรณ์ (เช่น formulation tank, filter housing, filling line and head และ lyophilizer) (ดูการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในข้อ 13.)	ไม่มี	1-8	MaV-L2
	5	2, 7-9	MiV-PA
ค. เพิ่มขนาดการผลิตใหม่โดยใช้การ bracketed จากขนาดการผลิตที่ได้รับอนุญาตแล้วหรือลดขนาดของกระบวนการผลิต	1-4	1, 4	MiV-PA
ง. การเพิ่มขั้นตอนใหม่ เช่น ขั้นตอนการกรอง	3	1-6	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
1. ขนาดการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนั้น ใช้อุปกรณ์ที่คล้ายกันหรือสามารถเทียบกันได้กับอุปกรณ์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว (หมายเหตุ: ไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงขนาดของอุปกรณ์) 2. การเปลี่ยนแปลงใดๆของกระบวนการผลิตและ/หรือการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิตนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงขนาดกระบวนการผลิต (แต่ยังคงใช้สูตรตำรับ การควบคุมการผลิตและคู่มือมาตรฐานปฏิบัติงาน SOPs เดียวกัน) 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยา 4. หลักการของกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง			

5. การพิจารณาการเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ใช้หลัก “like for like” ต้องเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์ด้วยอุปกรณ์ที่เทียบเท่ากันได้ (โดยพิจารณาความเท่าเทียมเกี่ยวกับเนื้อวัสดุที่สัมผัสกับผลิตภัณฑ์ยา ขนาดอุปกรณ์ และหลักการทำงาน)

เอกสารที่ยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. รายละเอียดของกระบวนการผลิต ถ้าแตกต่างจากกระบวนการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และแสดงการควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
2. ข้อมูลการทดสอบสำหรับการควบคุมระหว่างกระบวนการผลิต (หากเกี่ยวข้อง)
3. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต เช่น media fills (ตามความเหมาะสม)
4. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์ยาจากกระบวนการผลิตเดิมและกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์ยาจากกระบวนการผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบได้ ทั้งนี้สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุ ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
5. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของกระบวนการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์ตัวขึ้นแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์ตัวขึ้นและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
6. ข้อมูลของความสามารถในการถูกสกัดออกมาของเนื้อวัสดุ (leachables) และ การหลุดลอกของเนื้อวัสดุ (extractable) (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง)
7. ข้อมูลของอุปกรณ์ใหม่และการเปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างในแง่ของหลักการทำงานและข้อกำหนดมาตรฐานระหว่างอุปกรณ์เดิมและอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
8. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่เหมาะสมของอุปกรณ์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนว่าอุปกรณ์ก่อนและหลังการขอเปลี่ยนแปลงมีความเทียบเท่ากัน (ตามความเหมาะสม)

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
35. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงกระบวนการควบคุมคุณภาพ วิธีทดสอบในระหว่างกระบวนการผลิตและ/หรือเกณฑ์การยอมรับ) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตหรือสารมัธยันตร์ เช่น			
ก. การเพิ่มความเข้มงวดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2, 3, 7	1, 5	MiV-PA
ข. การเพิ่มวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต	2, 3, 8, 9	1-6, 8	MiV-PA
ค. การยกเลิกวิธีการทดสอบที่ไม่มีนัยสำคัญของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างกระบวนการผลิต	2-4	1, 5, 7	MiV-PA
ง. การขยายเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน	ไม่มี	1-6, 8, 9	MaV-L1
	1-3	1, 5, 6, 8, 9	MaV-L2
จ. การยกเลิกวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพโดยรวมของผลิตภัณฑ์วัคซีนอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มี	1, 5, 6, 8	MaV-L1
ฉ. การเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มวิธีการทดสอบของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต เนื่องจากปัญหาด้านความปลอดภัยหรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน	ไม่มี	1-6, 8	MaV-L2
36.การเปลี่ยนแปลงสถานที่ดำเนินการตรวจสอบกระบวนการควบคุมคุณภาพในระหว่างการผลิต	1-3, 5, 6	10	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. ข้อมูลสิ่งเจือปนของผลิตภัณฑ์วัคซีนไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยาที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ 4. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เกี่ยวข้องกับพารามิเตอร์ที่มีความเสี่ยงสูงคุณสมบัติที่สำคัญ (เช่น ปริมาณตัวยาสสำคัญ ปริมาณสิ่งเจือปน), ลักษณะทางกายภาพที่สำคัญหรือการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพ) 5. วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้กระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตเปลี่ยนแปลงไปจากที่ได้รับการอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 7. วิธีการทดสอบยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบเพียงเล็กน้อย 8. วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบที่ใช้เทคนิคใหม่ซึ่งไม่เป็นมาตรฐาน (novel non-			

standard technique) หรือวิธีทดสอบที่เป็นมาตรฐานซึ่งใช้แนวทางใหม่ (novel way) 9. วิธีการทดสอบที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องไม่ใช่วิธีการทดสอบทางชีวภาพ/ภูมิคุ้มกันวิทยา/ภูมิคุ้มกันทางเคมี (Immunochemical) หรือวิธีทางเคมีฟิสิกส์ หรือวิธีการที่เตรียมจากสารต่างๆ ที่ได้จากสิ่งมีชีวิต (ซึ่งไม่รวมถึง วิธีการทดสอบทางจุลชีววิทยาที่ปรากฏอยู่ในตำรับยามาตรฐาน)
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลบททวน แก้ไข การควบคุมคุณภาพในขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของแอนติเจน ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ข้อกำหนดมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง หากมีการเปลี่ยนแปลง 3. สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 6. ตารางเปรียบเทียบข้อมูลร่นการผลิต รวมถึงผลการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตและผลการทดสอบเพื่อปล่อยผ่านของร่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกัน เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) อย่างน้อย 3 ร่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนจากสถานที่ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน และสถานที่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง พร้อมใบรับรองผลวิเคราะห์ (certificates of analysis) ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมของผลิตภัณฑ์วัคซีนจากสถานที่เดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบกันได้ 7. เอกสารแสดงเหตุผลหรือการประเมินความเสี่ยงที่แสดงให้เห็นว่า การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีความเสี่ยง 8. เอกสารแสดงเหตุผลของการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบและเกณฑ์การยอมรับของกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิต 9. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เตรียมจากกระบวนการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 ร่นการผลิตเพื่อจำหน่าย ภายใต้สภาวะ real time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้ว โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น ทั้งนี้ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพระยะยาว (real-time) ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตเพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีน และจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากร่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ตามเหตุผลความจำเป็น 10. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบของการควบคุมคุณภาพในระหว่างกระบวนการผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
37. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะที่ใช้ในการปล่อยผ่านตัวยาไม่สำคัญ (excipient)			
หมายเหตุ: ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant(s)) ดูข้อ 30 และ 31			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	5, 8	1, 3	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	4	1-3	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์	1-3	1, 2	MiV-PA
ง. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาตแล้ว (minor changes)	ไม่มี	1, 2	MiV-PA
จ. เปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ให้เป็นวิธีวิเคราะห์ตามตำรายา	ไม่มี	1, 2	MiV-PA
ฉ. การขยายเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐาน	ไม่มี	1, 3	MaV-L2
ช. การเพิ่มความเข้มงวดเกณฑ์การยอมรับของข้อกำหนดมาตรฐาน	3, 4, 6, 7	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์เดิม 2. วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิม หรือเข้มงวดขึ้น 3. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เคยได้รับอนุญาตหรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายา 4. เกณฑ์การยอมรับของตัวทำละลายที่ตกค้าง (residual solvents) ต้องอยู่ในช่วงที่เคยได้รับอนุญาต (เช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH: Class 3 residual solvent หรือเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายา) 5. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความซ้ำซ้อนกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่ได้เป็นข้อกำหนดในตำรายาอีกต่อไป 6. วิธีการวิเคราะห์ยังคงเหมือนเดิมหรือเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบ MiV-PA (minor change) 7. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงปริมาณรวมของสิ่งเจือปน 8. วิธีวิเคราะห์ทางเลือกต้องได้รับอนุมัติแล้วในข้อกำหนดเฉพาะและขั้นตอนกระบวนการวิเคราะห์นี้ไม่ได้ถูกเพิ่มเติมที่หลัง โดยวิธีการแก้ไขแบบ minor change			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อกำหนดเฉพาะของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นเองแต่ใช้ข้อกำหนดมาตรฐานตามตำรายาต้องแสดงผลการศึกษาความเท่าเทียมกันระหว่างวิธีที่พัฒนาขึ้นเองกับวิธีในตำรายา 3. เอกสารแสดงเหตุผลขั้นตอนการแก้ไขข้อกำหนดเฉพาะของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) เช่น แสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของ monogram ในการควบคุมตัวยาไม่สำคัญและผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ยา			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
38. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากพืชหรือการสังเคราะห์ที่มาจากมนุษย์หรือสัตว์ ซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE หรือไวรัส	ไม่มี	2-7	MaV-L1
39. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (excipient) จากแหล่งที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE (เช่น จากสัตว์) จากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์	ไม่มี	1, 3, 5, 6	MaV-L2
40. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ จากแหล่งกำเนิดหนึ่งไปยังอีกแหล่งหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE เช่นกัน	5, 6	2-7	MiV-PA
41. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิตตัวยาไม่สำคัญที่เป็นชีววัตถุ (biological excipient) หมายถึง: ไม่รวมถึง biological adjuvants ดูข้อ 30 และ 31	ไม่มี	2-7	MaV-L1
	2	2-7	MaV-L2
	1, 2	2-7	MiV-PA
42. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา เช่น human serum albumin	ไม่มี	3-8	MaV-L1
	3, 4	5, 6, 9	MaV-L2
43. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้จัดจำหน่าย (supplier) ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่มาจากหรือไม่ได้มาจากสิ่งมีชีวิต (ยกเว้น ตัวยาไม่สำคัญ ที่ผลิตจากพลาสมา) หมายถึง: ไม่รวมถึงสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant(s)) ดูข้อ 30 และ 31	ไม่มี	2, 3, 5-7	MaV-L2
	1, 5, 6	3	MiV-PA
44. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ (excipient)	1	10	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานของตัวยาไม่สำคัญหรือผลิตภัณฑ์วัคซีนเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ไม่เกี่ยวข้องกับตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์ 3. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ผลิตจากพลาสมาของมนุษย์โดยผู้จัดจำหน่าย (supplier) แห่งใหม่ ต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตแล้วซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงการผลิตตั้งแต่ได้รับอนุญาตครั้งล่าสุดในประเทศไทย (NRA) 4. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ต้องไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตัวยาสำคัญ 5. แหล่งกำเนิดที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัณโรค (TSE) ต้องมีหนังสือรับรองความเหมาะสมของการใช้ (TSE certificate of suitability) และต้องมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อวัณโรคที่เท่ากันหรือต่ำกว่าแหล่งที่เคยได้รับ			

อนุญาต

6. ตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องมีข้อมูลการประเมินความปลอดภัยของไวรัส

เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา

1. หนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าตัวยาไม่สำคัญมาจากแหล่งกำเนิดจากพืชหรือการสังเคราะห์ทั้งหมด
2. ข้อมูลของแหล่งที่มาของตัวยาไม่สำคัญ (เช่น animal species, country of origin) และขั้นตอนของการดำเนินการระหว่างการผลิตเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน TSE
3. ข้อมูลเปรียบเทียบทางด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและสารปนเปื้อนของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงกับตัวยาไม่สำคัญที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน ที่แสดงให้เห็นการเปรียบเทียบกันได้
4. ข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพขั้นตอนการผลิตที่สำคัญและสารมัธยันตร์ของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
5. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดข้อมูลรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตของตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
6. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เตรียมจากตัวยาไม่สำคัญที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กน้อย และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
7. ข้อมูลประเมินความเสี่ยงจากการปนเปื้อน adventitious agents (เช่น การศึกษาการกำจัด (viral clearance studies) หรือ ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อน BSE/TSE รวมถึงมีข้อมูลความปลอดภัยจากไวรัส
8. ข้อมูลการผลิตและข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกที่ครบถ้วน เพื่อสนับสนุนการใช้ตัวยาไม่สำคัญซึ่งผลิตจากพลาสมาของมนุษย์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. หนังสือจากผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่าย รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับตัวยาไม่สำคัญที่ผลิตจากพลาสมาเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน
10. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบตัวยาไม่สำคัญ (excipient) ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP

การควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน (Control of the final product)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
45. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลกระทบต่อควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีน (การตรวจปล่อยหรือผ่านและควบคุมสภาพ) หมายเหตุ: การเปลี่ยนสถานที่ทดสอบซึ่งเป็นไปตามมาตรฐาน GMP ไม่ถือเป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ต้องรายงาน แต่เป็นการเปลี่ยนแปลงด้าน GMP (minor change) ระดับรอง			
ก. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีการทดสอบที่ไม่เป็นไปตามตำรายาไปยังบริษัทอื่นหรือสถานที่ใหม่แต่เป็นบริษัทเดียวกัน	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
ข. ย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้วิธีทดสอบ เป็นไปตามตำรายาไปยังบริษัทอื่น	1	1, 2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การย้ายสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความแรง potency assay หรือ การทดสอบด้านชีวภาพ bioassay			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่ามีการถ่ายทอดเทคโนโลยีอย่างเหมาะสม (technology transfers qualification) 2. หนังสือรับรองสถานที่ทดสอบในการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ ระบุว่า เป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยาที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
46. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อการตรวจปล่อยหรือผ่านผลิตภัณฑ์วัคซีน			
ก. สำหรับผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบที่ต้องผ่านการฆ่าเชื้อโดยใช้ความร้อน (เช่น ตัวทำละลายที่ใช้ผสมวัคซีน (diluent for reconstitution of lyophilized vaccines)-แทนที่วิธีทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธี process parametric release	ไม่มี	1, 2, 6, 8, 10	MaV-L1
ข. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	ไม่มี	2, 9, 10	MaV-L2
ค. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	1, 2, 9	2-4, 8	MiV-PA
ง. เปลี่ยนแปลงชนิด/สายพันธุ์สัตว์ทดลองในการทดสอบ เช่น สัตว์ทดลองชนิด/สายพันธุ์ใหม่ อายุของสัตว์ทดลอง และ/หรือผู้ผลิต/ผู้จัดจำหน่าย สัตว์ทดลองใหม่ที่ไม่สามารถยืนยันลักษณะทางจีโนไทป์ ของสัตว์ทดลองได้	ไม่มี	5, 11	MaV-L2
จ. การแทนที่วิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	ไม่มี	2-4, 7, 8	MaV-L2
ฉ. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย	3-6	3, 8	MiV-PA
ช. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ของผู้ผลิตเป็นวิธีวิเคราะห์ ให้เป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายา	3, 6	2-4	MiV-PA
ซ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	2, 8, 10	MaV-L2
ณ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	7-10	2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติสำหรับวิธีการวิเคราะห์ที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 2. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบที่ต้องไม่เป็นผลอันเนื่องมาจากการควบคุมปริมาณสิ่งเจือปนชนิดใหม่ 3. เกณฑ์การยอมรับต้องไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 4. วิธีการวิเคราะห์ต้องไม่เปลี่ยนแปลง (เช่น การเปลี่ยนแปลงความยาวหรืออุณหภูมิของ โดยเป็นคอลัมน์ชนิดเดียวกัน หรือวิธีการเดิม) และไม่พบสิ่งเจือปนชนิดใหม่ 5. วิธีวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ต้องทำให้ความแม่นยำ (precision) ความถูกต้อง (accuracy) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) และความไว (sensitivity) คงเดิมหรือเข้มงวดขึ้น 6. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่เกี่ยวข้องกับการทดสอบความแรงของผลิตภัณฑ์วัคซีน (potency test) 7. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องอยู่ภายในเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาต 8. เกณฑ์การยอมรับสำหรับปริมาณสารตกค้าง (residuals) อยู่ในช่วงเกณฑ์การยอมรับที่เป็นที่ยอมรับหรือเกณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติ (ตัวอย่างเช่น ภายในข้อกำหนดของ ICH สำหรับปริมาณตัวทำละลายที่ตกค้างประเภทที่ 3 หรือข้อกำหนดต่างๆ ของตำรายา) 9. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นผลจากเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิต เช่น สิ่งเจือปนใหม่ (new			

unqualified impurity) หรือการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดปริมาณรวมของสิ่งเจือปน) 10. วิธีการวิเคราะห์ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของวิธีการวิเคราะห์เพียงเล็กน้อย
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. รายงานการศึกษาความถูกต้องของกระบวนการผลิตและกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ข้อกำหนดมาตรฐานของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สรุปวิธีการวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 4. รายงานการศึกษาความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงสัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบให้ผลที่เปรียบเทียบกันได้กับข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลองที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน 6. รายละเอียดข้อมูลของรุ่นการผลิตและผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) โดยใช้จำนวนรุ่นการผลิตที่เหมาะสมเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนกระบวนการปล่อยผ่านแบบพารามตริก (process parametric release) 7. ตารางเปรียบเทียบรายละเอียดของรุ่นการผลิตและผลโดยสรุปเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายที่ต่อเนื่องกันของผลิตภัณฑ์วัคซีน 8. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์ (เช่น วิธีวิเคราะห์มีความเหมาะสมในการติดตามตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยา รวมถึงการเสื่อมสลายของผลิตภัณฑ์ยา) หรือสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดเฉพาะ (เช่น เกณฑ์การยอมรับที่ขอแก้ไขในข้อกำหนดเฉพาะมีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา) 9. เอกสารแสดงเหตุผลของการยกเลิกหัวข้อการทดสอบ (เช่น เกณฑ์การยอมรับในข้อกำหนดเฉพาะที่ขอแก้ไขใหม่มีความเหมาะสมในการควบคุมการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา) 10. เอกสารหลักฐานแสดงถึงความสม่ำเสมอของคุณภาพและกระบวนการผลิต 11. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงชนิดหรือสายพันธุ์ของสัตว์ทดลอง ว่ามีความเหมาะสมในการใช้ เช่น veterinary certificate

สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference standards or materials)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
47. คุณสมบัติสารมาตรฐานอ้างอิงเทียบกับสารมาตรฐานสากลปฐมภูมิ (international standard) ใหม่	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
48. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานจากผู้ผลิต in-house (ที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารมาตรฐานสากล) ไปเป็นสารมาตรฐานตามตำรายาหรือสารมาตรฐานสากล	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
49. คุณสมบัติสารมาตรฐานใหม่เทียบกับสารมาตรฐานที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน (รวมถึงคุณสมบัติของสารมาตรฐานอ้างอิงทุติยภูมิใหม่เทียบกับสารมาตรฐานปฐมภูมิที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน)	1	2	MiV-PA
50.การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษา (protocol) การสอบเทียบสารมาตรฐาน	ไม่มี	3, 4	MaV-L2
51. การขยายอายุของสารมาตรฐานอ้างอิง	2	5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การสอบเทียบคุณสมบัติของสารมาตรฐานใหม่ต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 2. การขยายอายุของสารมาตรฐานต้องเป็นไปตามแผนการศึกษาที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. แก้ไขฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาเพื่อให้สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในส่วนที่เกี่ยวข้อง) 2. ข้อมูลคุณสมบัติของสารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เช่น แหล่งที่มา (source) ลักษณะเฉพาะ (characterization) และผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) 3. เอกสารแสดงเหตุผลของการแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐาน 4. แผนการตรวจสอบคุณภาพของสารมาตรฐานที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 5. วิธีทดสอบและผลการทดสอบความคงสภาพ เพื่อสนับสนุนการขยายอายุของสารมาตรฐานโดยสรุป			

ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
52. การแก้ไขระบบปิดของภาชนะบรรจุที่สัมผัสวัคซีน เช่น new coating, adhesive, stopper or type of glass หมายเหตุ: การเพิ่มระบบปิดของภาชนะบรรจุแบบใหม่ เช่น pre-filled syringe (เดิมเคยขึ้นทะเบียนเฉพาะ vial) ดูข้อ 29	ไม่มี	1-7	MaV-L2
	1-3	3	MiV-PA
53. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงจาก reusable container เป็น disposable container โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับยา (เช่น การเปลี่ยนจาก reusable pen เป็น disposable pen)	ไม่มี	1, 3, 6	MaV-L2
54. การยกเลิกระบบปิดของภาชนะบรรจุ หมายเหตุ: แก้ไขข้อมูลในฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามความเหมาะสม)	ไม่มี	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ชนิดหรือสารที่ใช้ทำภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง 2. รูปทรง/ขนาดของภาชนะบรรจุและฝาปิดไม่มีการเปลี่ยนแปลง 3. การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้เพื่อปรับปรุงคุณภาพของภาชนะบรรจุเท่านั้นและไม่มีการเปลี่ยนแปลงเนื้อสารของภาชนะที่สัมผัสกับยา เช่น เพิ่มความหนาของขวดยา vial โดยรูปทรง/ขนาดภายในไม่เปลี่ยนแปลง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 2. สำหรับผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการหรือเอกสารแสดงเหตุผลที่เทียบกันได้ สำหรับบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ (secondary functional container closure system) ต้องมีรายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ 3. ข้อมูลระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) เช่น รายละเอียด วัสดุที่ใช้เป็นส่วนประกอบ และข้อกำหนดเฉพาะของภาชนะบรรจุ 4. เอกสารแสดงการป้องกันการรั่วไหล การชะล้าง (leaching) สารที่ไม่พึงประสงค์ออกจากภาชนะบรรจุ ความเข้ากันได้ของวัสดุภาชนะบรรจุกับยา และผลการทดสอบความเป็นพิษและการทดสอบความไวต่อปฏิกิริยาทางชีวภาพ toxicity and biological reactivity tests 5. ตารางเปรียบเทียบผลการทดสอบเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถนำข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้วของรุ่นการผลิตเดิมมาใช้ในการเปรียบเทียบ			

ทั้งนี้ สามารถใช้วิธี Bracketing สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีหลายความแรง ภาชนะบรรจุหลายขนาดและ/หรือหลายขนาดบรรจุได้ ตามเหตุผลความจำเป็น

6. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (commercial scale batches) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันและที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์วัคซีนในระบบปิดของภาชนะบรรจุเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น
 - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน
 - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น
7. เอกสารแสดงความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ที่เกี่ยวกับคุณสมบัติที่เกี่ยวข้อง เช่น
 - การทำ Media Fill เพื่อดูการปนเปื้อนของภาชนะบรรจุ
 - สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากเชื้อให้แสดงการทดสอบผลิตภัณฑ์ระหว่างการขนส่ง transportation and/or interaction studies ของ protein integrity) และผลของการปราศจากเชื้อ
 - สำหรับ multi-dose containers ให้แสดงผลของความสามารถในการคงสภาวะปราศจากเชื้อ และผลการทดสอบจากผู้ใช้งาน

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
55. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้ผลิต/จำหน่าย ของระบบปิดของภาชนะบรรจุ (supplier) ของ primary container closure			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนผู้ผลิต/จำหน่าย หมายเหตุ: การแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนเนื้อวัสดุหรือรูปทรงของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ดูข้อ 52.	1, 2	4, 5	MiV-PA
ข. ยกเลิกผู้ผลิต/จำหน่าย	ไม่มี	ไม่มี	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ชนิด เนื้อวัสดุและรูปทรง หรือกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลง 2. ข้อกำหนดมาตรฐานของส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุไม่เปลี่ยนแปลงเกินกว่าเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุมัติ ณ ปัจจุบัน			
เอกสารที่ยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลผู้ผลิต/จำหน่าย และรายละเอียดของระบบปิดของภาชนะบรรจุที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เช่น ผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) ลักษณะ (description) ข้อกำหนดเฉพาะ (specification) และเนื้อวัสดุของ primary packaging 2. ข้อมูลแสดงความเหมาะสมของระบบปิดของภาชนะบรรจุ เช่น การทดสอบการดูดซับตัวยาเข้าไปในภาชนะบรรจุ และการหลุดลอก/ชะล้างออกจากภาชนะบรรจุ (extractable/leachable testing) 3. ข้อมูลเปรียบเทียบ key stability-indicating attributes ของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย (commercial scale batches) ที่ดำเนินการศึกษาภายใต้สภาวะ real-time/real temperature อาจใช้ข้อมูลการศึกษาความคงสภาพที่มีอยู่แล้วของผลิตภัณฑ์วัคซีนเดิม โดยไม่จำเป็นต้องดำเนินการศึกษาซ้ำ ซึ่งข้อมูลการศึกษาความคงสภาพควรครอบคลุมระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน กรณีที่แตกต่างต้องมีเหตุผลและความจำเป็น - ทั้งนี้ ผู้ผลิตต้องรับรองว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพภายใต้สภาวะการเก็บรักษาตามที่ขออนุญาตของผลิตภัณฑ์วัคซีนแบบ real-time เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนอายุ/ระยะพักเพื่อดำเนินการต่อ (holding time) ของผลิตภัณฑ์วัคซีนและจะรายงานให้สำนักงานฯ ทราบ ในกรณีที่ผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่กำลังดำเนินอยู่นี้ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน - ในการศึกษาความคงสภาพ สามารถใช้วิธี matrixing หรือ bracketing หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่มีขนาดการผลิตเล็กลง และ/หรือข้อมูลจากรุ่นการผลิตที่น้อยกว่า 3 รุ่น และ/หรือการศึกษาความคงสภาพในสภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการสลายตัว (forced degradation) หรือ สภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวด้วยอุณหภูมิ (accelerated temperature conditions) ก็ได้ ตามเหตุผลความจำเป็น 4. จดหมายจากผู้รับอนุญาต รับรองว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงระบบปิดของภาชนะบรรจุ 5. เปรียบเทียบผลวิเคราะห์ (certificate of analysis) ภาชนะบรรจุผู้ผลิต/จำหน่าย ที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบันกับภาชนะบรรจุของผู้ผลิต/จำหน่าย ใหม่			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
56. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานเพื่อปล่อยผ่านสำหรับ primary container closure หรือ functional secondary container closure			
ก. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบ	1, 2	1, 2	MiV-PA
ข. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบ	3	1, 2	MiV-PA
ค. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์	6,7	1-3	MiV-PA
ง. การเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์แบบ MiV-PA (minor change)	4-7	1-3	MiV-PA
จ. การขยายเกณฑ์การยอมรับ	ไม่มี	1, 2	MaV-L2
ฉ. การเพิ่มความเข้มงวดของเกณฑ์การยอมรับ	8	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การยกเลิกหัวข้อการทดสอบต้องแสดงให้เห็นว่ามีความซ้ำซ้อนกับการทดสอบที่มีอยู่หรือไม่เป็นข้อกำหนดในตำรับยาอีกต่อไป 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงข้อกำหนดมาตรฐานต้องไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบปิดของภาชนะบรรจุและคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ 3. การเปลี่ยนแปลงนี้ต้องไม่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการผลิตหรือปัญหาความคงสภาพยา ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ 4. เกณฑ์การยอมรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากที่เคยได้รับอนุญาตไว้ 5. ขั้นตอนการวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ใหม่ต้องเป็นวิธีวิเคราะห์เดียวกัน 6. ผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าวิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยนอย่างน้อยต้องเทียบเท่ากับวิธีวิเคราะห์ที่ได้รับอนุญาตในปัจจุบัน 7. วิธีวิเคราะห์ใหม่หรือวิธีวิเคราะห์ที่มีการปรับเปลี่ยน ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยังคงมีความแม่นยำ ความถูกต้อง ความไวและความจำเพาะ 8. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของระบบปิดของภาชนะบรรจุ ต้องอยู่ภายในช่วงของเกณฑ์การยอมรับที่ได้รับอนุญาตในปัจจุบันหรือสอดคล้องกับข้อกำหนดมาตรฐานที่มีการแก้ไขใหม่ในตำรายา (monograph specifications)			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure หรือ secondary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. เอกสารแสดงเหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง functional ข้อกำหนดมาตรฐานของภาชนะบรรจุ primary container closure ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. รายละเอียดและการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (ถ้ามีข้อมูล)			

ความคงสภาพ (Stability)			
คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
57. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงอายุของผลิตภัณฑ์ยา			
1. การขยายอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับ - ผลิตภัณฑ์วัคซีนในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่ายและ/ หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
2. การลดอายุของผลิตภัณฑ์วัคซีนสำหรับ - ผลิตภัณฑ์วัคซีนในบรรจุภัณฑ์สำหรับจำหน่ายและ/ หรือ - หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ครั้งแรกและ/หรือ - ภายหลังการเจือจางหรือละลายด้วยน้ำยาทำลาย	ไม่มี	1-5	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา			
1. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 2. สภาวะการเก็บรักษาวัคซีนและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 3. แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตแล้ว 4. เหตุผลสนับสนุนการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังได้รับอนุมัติหรือแผนการศึกษาความคงสภาพและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพหลังจากวัคซีนได้รับอนุญาตให้จำหน่าย (Post approval stability protocol and stability commitment) 5. ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะ/อุณหภูมิจริงที่ครอบคลุมอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
58. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่าย			
ก. การเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนหลังจากได้รับอนุญาตให้จำหน่ายเช่น ยกเลิกหัวข้อการทดสอบ/เปลี่ยนวิธีวิเคราะห์/อุณหภูมิในการเก็บรักษา	ไม่มี	1-6	MaV-L2
ข. การเพิ่มจุดเวลาทำการทดสอบ ในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	ไม่มี	4,6	MiV-PA
ค. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบในแผนการศึกษาความคงสภาพภายหลังการอนุมัติ	1	4,6	MiV-PA
ง. การยกเลิกจุดเวลาทำการทดสอบ ที่เกินกว่าอายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาต	ไม่มี	4,6	MiV-PA
จ. การยกเลิกจุดเวลาทำการทดสอบ ที่ไม่เกินอายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาต	2	4,6	MiV-PA
ฉ. การเปลี่ยนแปลงวิธีการทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test) แทนที่ด้วยการทดสอบความสมบูรณ์ (Integrity test) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุแทน	ไม่มี	1, 2, 4, 6	MaV-L2
	3	4, 6	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การเพิ่มหัวข้อการทดสอบไม่ได้เกิดเนื่องจากความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ยาหรือพบสารเจือปนใหม่ 2. อายุวัคซีนที่ได้รับอนุญาตต้องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 เดือน 3. วิธีที่แสดงให้เห็นถึงความสมบูรณ์ (Integrity) ของระบบปิดของภาชนะบรรจุต้องได้รับอนุมัติมาแล้วจากการแก้ไขเปลี่ยนแปลงก่อนหน้านี้			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. วิธีวิเคราะห์โดยสรุป หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. รายงานการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ หากใช้วิธีการวิเคราะห์ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 3. สภาวะการเก็บรักษาและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ตามความเหมาะสม) 4. แผนการศึกษาความคงสภาพฉบับปรับปรุง (Updated post approval stability protocol) และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพ 5. ผลการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนและหนังสือรับรองการศึกษาว่าจะทำการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาหลังจากยาได้รับอนุญาตให้จำหน่าย เช่น ข้อมูลที่แสดงความน่าเชื่อถือของการทดสอบทางเลือก (alternative test) 6. เหตุผลสนับสนุนการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงแผนการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์ยาหลังจากยาได้รับอนุญาตให้จำหน่าย (Post approval stability protocol and stability commitment)			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
59. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงสภาวะการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์วัคซีนหรือวัคซีนหลังผสมด้วยน้ำยาทำลาย			
ก. การเพิ่มหรือการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษา เช่น การขยายหรือลดช่วงอุณหภูมิ การเพิ่มหรือเปลี่ยนสภาวะห้องโซลิดที่ควบคุม	ไม่มี	1-4, 6	MaV-L2
ข. การเพิ่มคำเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 5	MaV-L2
ค. การยกเลิกคำเตือน เช่น ห้ามแช่แข็ง	ไม่มี	1, 2, 4, 6	MaV-L2
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ไม่มี			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา - ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) - สภาวะการเก็บรักษาและอายุวัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง - แผนและคำรับรองในการศึกษาความคงสภาพผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงหลังจากยาได้รับอนุญาตให้จำหน่าย - เอกสารแสดงเหตุผลในการเปลี่ยนสภาวะการเก็บรักษาวัคซีนและคำเตือนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง - ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง จำนวน 1 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้ - ผลการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์วัคซีนภายใต้สภาวะที่เหมาะสมซึ่งครอบคลุมอายุยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิตเพื่อจำหน่ายวันแต่จะชี้แจงเหตุผลได้			

ภาคผนวก 4

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีนด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
60. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบ่งใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการขยายการใช้ยา	1,2	1-7	Major-L1
61. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา	1,2,3	1-5	Major-L1
62. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา (ตามข้อกำหนดการแสดงฉลากและเอกสารกำกับยา ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) รวมถึง ก. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงการจัดวางรูปภาพ/รูปแบบ โดยความหมายไม่เปลี่ยนแปลง ข. การเพิ่ม/ยกเลิก/แทนที่รูปภาพ แผนภาพ บาร์โค้ด สัญลักษณ์ และ/หรือข้อความโดยไม่ทำให้เข้าใจผิดใน ข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับอนุญาต ค. การเพิ่ม/เปลี่ยนแปลงคำหรือข้อความของคำเตือน ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้และ/หรืออาการไม่พึงประสงค์ ที่ได้รับอนุญาตแล้ว ให้เข้มงวดมากขึ้นในฉลากและ เอกสารกำกับยา ง. การจำกัดกลุ่มเป้าหมายของการใช้ผลิตภัณฑ์ให้ลดลง จ. การยกเลิกข้อบ่งใช้ ฉ. การเปลี่ยนแปลงรายละเอียดของผู้จัดจำหน่าย	1,4	1,2,8,9	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ฉลากและเอกสารกำกับยา ในที่นี้ หมายถึง เอกสารกำกับยา (Package Insert) เอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย ฉลาก บนกล่องบรรจุยา/บรรจุภัณฑ์ ฉลากยาदानໃ และ/หรือฉลากยาบนบลิสเตอร์หรือสตรีป 2. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่สืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงข้อมูลสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารอื่นๆ ที่เทียบเท่า เช่น เอกสาร USPI 3. เป็นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงที่ไม่ใช่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับรอง (MiV) และไม่อยู่ในขอบเขตภายใต้หัวข้อ 60. การ แก้ไขเปลี่ยนแปลงและ/หรือการเพิ่มข้อบ่งใช้ ขนาดและแผนการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยหรือข้อมูลทางด้านคลินิกซึ่งเป็นการ ขยายการใช้ยา 4. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องไม่ใช่การแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (MaV) และต้องไม่เป็นข้อมูลที่ส่งเสริมการขาย กรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงระดับหลัก (MaV) ของฉลากและเอกสารกำกับยา ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 61. การแก้ไข เปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยา			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ฉลากและเอกสารกำกับยาฉบับที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน			

2. ฉลากและเอกสารกำกับยาที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง และฉบับที่แสดงการเปรียบเทียบข้อความที่แก้ไขให้ชัดเจน
3. เอกสารแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง
4. รายงานของผู้เชี่ยวชาญทางคลินิก (Clinical expert reports) และ/หรือรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)
5. เอกสารกำกับยา (Package Insert) ข้อมูลสรุปผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SmPC) หรือเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานกำกับดูแลที่อ้างอิง หรือประเทศผู้ผลิตซึ่งระบุข้อความที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)
6. หนังสืออนุญาตจากประเทศผู้ผลิตหรือประเทศอ้างอิง ซึ่งอนุญาตข้อบ่งใช้ใหม่ หรือขนาดและแผนการให้ยาใหม่ (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)
7. เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ตามคู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบ ASEAN (ACTD) ส่วนที่ 4 (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)
8. หนังสือจากผู้รับอนุญาต รับรองว่ามีการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเฉพาะ เรื่องตามหัวข้อข้างต้น โดยรายละเอียดอื่นๆ ไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
9. เอกสารที่เกี่ยวข้อง/เอกสารอ้างอิงเพื่อสนับสนุนส่วนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง (ในกรณีที่เกี่ยวข้อง)

ภาคผนวก 5

การแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาด้านบริหารจัดการ

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่น ขอแก้ไข เปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่น เพื่อประกอบการ พิจารณา	ประเภทของ การแก้ไข เปลี่ยนแปลง
63. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ยา	1-3	1-5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. รายละเอียดอื่นของทะเบียนตำรับวัคซีน (สูตรตำรับ ข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายและข้อกำหนดมาตรฐานอายุยาของผลิตภัณฑ์วัคซีน สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิต) ต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยกเว้นชื่อผลิตภัณฑ์ 2. ชื่อของผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงต้องไม่ทำให้เกิดความเข้าใจผิดในการออกเสียงและตัวสะกดกับผลิตภัณฑ์วัคซีนอื่นๆ 3. ชื่อใหม่ของผลิตภัณฑ์ต้อง (1) ไม่โอ้อวดในด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เกินกว่าข้อมูลสนับสนุนจากผลการศึกษาทางคลินิก (2) ไม่ทำให้เกิดเข้าใจผิดเกี่ยวกับสรรพคุณในการรักษา (3) ไม่ทำให้เกิดเข้าใจผิดว่ามีประสิทธิภาพ คุณภาพหรือความปลอดภัยเหนือกว่าผลิตภัณฑ์ที่คล้ายกัน (4) ไม่ทำให้เกิดเข้าใจผิดว่า มีส่วนประกอบอื่นๆ ที่ไม่มีจริงในผลิตภัณฑ์			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์หรือผู้รับอนุญาต ยินยอมให้แก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ และรับรองว่าจะดำเนินการแจ้งให้ผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ทราบถึงการแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 2. หนังสือจากผู้รับอนุญาตรับรอง ว่ารายละเอียดอื่นของทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์วัคซีน (สูตรตำรับ ข้อกำหนดมาตรฐานการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายและข้อกำหนดมาตรฐานอายุยา สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิต) ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ยกเว้นชื่อผลิตภัณฑ์ 3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 4. หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (CPP) ฉบับปรับปรุง (แล้วแต่กรณี) 5. หนังสือรับรองเครื่องหมายการค้า (แล้วแต่กรณี)			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
64. การเพิ่มหรือแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	1-3	1-3	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. กรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายเท่านั้น 2. ผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงใช้วิธีการควบคุมคุณภาพในการตรวจปล่อยหรือผ่านเช่นเดียวกับผู้รับผิดชอบที่ได้รับอนุญาต ณ ปัจจุบัน 3. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบหมายให้ผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงเป็นผู้รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย (แล้วแต่กรณี) 2. หนังสือรับรองสถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงจากหน่วยงานของรัฐ (หรือหน่วยงานที่รัฐรับรอง) ระบุว่าเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา เช่น หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ที่ครอบคลุมมาตรฐาน GMP 3. ฉลากและเอกสารกำกับยาซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
65. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้รับอนุญาต	1-3	1-3	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องเป็นการเปลี่ยนชื่อบริษัทหรือหน่วยงาน 2. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงนี้ ต้องไม่เป็นการโอนกรรมสิทธิ์ไปยังบริษัทอื่น 3. สำหรับกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ของผู้รับอนุญาตในฉลากและเอกสารกำกับยาเท่านั้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงฉลากและเอกสารกำกับยาในกรณีอื่น ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 61 และ 64			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ อนุญาตให้ผู้รับอนุญาตเดิมในชื่อใหม่ที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง เป็นผู้รับผิดชอบในการดำเนินการ 2. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่จากหน่วยงานของรัฐ 3. ฉลากและเอกสารกำกับยาซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
66. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงเจ้าของผลิตภัณฑ์ (product owner)	1-2	1-5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผู้รับอนุญาตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. สถานที่ผลิตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือรับรองการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์จากเจ้าของผลิตภัณฑ์เดิมเป็นเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ 2. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ รับรองว่ามีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและยินยอมให้ผู้รับอนุญาตสามารถดำเนินการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกัทะเบียนตำรับวัคซีนได้ 3. กรณีเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ไม่ใช่ผู้ผลิต ต้องมีหนังสือรับรองจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ยินยอมให้ผู้ผลิตดำเนินการผลิตในนามของเจ้าของผลิตภัณฑ์ 4. กรณีเจ้าของผลิตภัณฑ์ใหม่ไม่ใช่ผู้ผลิต ต้องมีหนังสือยินยอมจากผู้ผลิต ระบุว่าจะเป็นผู้รับผิดชอบในการผลิตและรับรองประสิทธิภาพ คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน 5. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
67. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผู้ผลิต	1-2	1-5	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สถานที่ผลิตยาต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้นการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของผู้ผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือแสดงเหตุผลในการขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของ เช่น หนังสือรับรอง GMP 2. หนังสือจากหน่วยงานของรัฐ แจ้งการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของจากผู้ผลิตเดิมเป็นผู้ผลิตใหม่ (แล้วแต่กรณี) 3. กรณีที่เป็นผู้รับจ้างผลิต ต้องมีหนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ รับรองว่ามีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงและมอบอำนาจให้ผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงดำเนินการผลิตในนามของเจ้าของผลิตภัณฑ์ 4. กรณีที่เป็นผู้รับจ้างผลิต ต้องมีหนังสือยินยอมจากผู้ผลิตที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ระบุว่าจะเป็นผู้รับผิดชอบในการผลิตและรับรองประสิทธิภาพ คุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์วัคซีน 5. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
68. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิต (กรณีผู้ผลิตต่างประเทศเท่านั้น)	1-3	1-3	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สถานที่ผลิตต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่ครอบคลุมกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต กรณีการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 67 3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ของผู้ผลิต			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบอำนาจให้ผู้ผลิตในชื่อและที่อยู่ใหม่ดำเนินการผลิต 2. หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ซึ่งครอบคลุมการรับรองมาตรฐาน GMP หรือหนังสือจากหน่วยงานรัฐรับรองชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่ 3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
69. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของบริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย	1-3	1-4	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผู้ผลิตผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่ครอบคลุมกรณีการแก้ไขเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต กรณีการเปลี่ยนแปลงความเป็นเจ้าของของผู้ผลิต ให้ดำเนินการตามหัวข้อ 67 3. สถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. หนังสือจากเจ้าของผลิตภัณฑ์ มอบอำนาจให้บริษัทหรือผู้ผลิตที่รับผิดชอบการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่ายในชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่ 2. หนังสือรับรอง GMP หรือ CPP ซึ่งครอบคลุมการรับรองมาตรฐาน GMP หรือหนังสือจากหน่วยงานรัฐรับรองชื่อและ/หรือที่อยู่ใหม่ (แล้วแต่กรณี) 3. เอกสารกำกับยาและฉลากซึ่งระบุสิ่งที่ขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง ในส่วนที่เกี่ยวข้อง 4. หนังสือจากผู้รับอนุญาต รับรองว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลงสถานที่ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
70. การแก้ไขเปลี่ยนแปลงชื่อและ/หรือที่อยู่ (เช่น รหัสไปรษณีย์ ชื่อถนน) ของผู้ผลิตวัตถุบิตัวยาสำคัญ	1-2	1-2	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. สถานที่ผลิตวัตถุบิตัวยาสำคัญต้องไม่มีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง 2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ยกเว้นการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ชื่อและ/หรือที่อยู่ ของผู้ผลิตวัตถุบิตัวยาสำคัญ			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. ข้อมูลของผู้ผลิตวัตถุบิตัวยาสำคัญที่แก้ไขเปลี่ยนแปลงแล้ว 2. เอกสารหรือหลักฐานของหน่วยงานรัฐ ถ้าต้องการ			

คำอธิบายการเปลี่ยนแปลง	เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง	เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา	ประเภทของการแก้ไขเปลี่ยนแปลง
71. การยกเลิกหรือตัดผู้ผลิตสำรอง (alternative manufacturer) (ผู้ผลิตวัตถุบิตัวยาสำคัญ และ/หรือผลิตภัณฑ์ยา และ/หรือบรรจุ)	1	1	MiV-PA
เงื่อนไขในการยื่นขอแก้ไขเปลี่ยนแปลง 1. ผู้ผลิตสำรอง ต้องเป็นผู้ผลิตสำรองที่ได้รับอนุญาตไว้แล้วเท่านั้น			
เอกสารที่ต้องยื่นเพื่อประกอบการพิจารณา 1. เหตุผลในการยกเลิกหรือตัดออก			